Gezondheidsraad

Wet op het bevolkingsonderzoek: niet-invasieve prenatale test bij verhoogd risico op trisomie

2013/35

Gezondheidsraad

Wet op het bevolkingsonderzoek: niet-invasieve prenatale test bij verhoogd risico op trisomie

Gezondheidsraad
Health Council of the Netherlands

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : aanbieding advies *Wet op het bevolkingsonderzoek: niet-invasieve prenatale test bij verhoogd risico op trisomie*
Uw kenmerk : 117068-102254-PG
Ons kenmerk : I-1437-13/LvR/bp/894-A62
Bijlagen : 1
Datum : 17 december 2013

Geachte minister,

In reactie op uw adviesaanvraag d.d. 17 mei 2013 bied ik u hierbij het advies *Wet op het bevolkingsonderzoek: Niet-invasieve prenatale test bij verhoogd risico op trisomie* aan. Dit advies is opgesteld door de Commissie Bevolkingsonderzoek, die de aanvraag positief heeft beoordeeld.

In mijn brief bij het signalerende advies *NIPT: dynamiek en ethiek van prenatale screening*, dat ik u eveneens vandaag heb aangeboden, onderschijf ik dit advies en schets ik uitvoeriger welke plaats de vergunningaanvraag heeft in de context van prenatale screening. Ook licht ik daar toe waarom het naar mijn opvatting raadzaam is om de advisering van de Gezondheidsraad op dit terrein in een nieuw breed advies te actualiseren.

Met vriendelijke groet,

prof. dr. W.A. van Gool,
voorzitter

Bezoekadres
Rijnstraat 50
2515 XP Den Haag

Postadres
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
www.gr.nl

Wet op het bevolkingsonderzoek: niet-invasieve prenatale test bij verhoogd risico op trisomie

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. 2013/38, Den Haag, 17 december 2013

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement 'voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek' (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Infrastructuur & Milieu; Sociale Zaken & Werkgelegenheid; Economische Zaken en Onderwijs, Cultuur & Wetenschap. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

De Gezondheidsraad is lid van het European Science Advisory Network for Health (EuSANH), een Europees netwerk van wetenschappelijke adviesorganen.

U kunt het advies downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Wet op het bevolkingsonderzoek: niet-invasieve prenatale test bij verhoogd risico op trisomie. Den Haag: Gezondheidsraad, 2013; publicatienr. 2013/35.

Preferred citation:
Health Council of the Netherlands. Population Screening Act: noninvasive prenatal test for increased risk of trisomy. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2013; publication no. 2013/35.

ISBN: 978-90-5549-984-7

Inhoud

Samenvatting

Het landelijke NIPT-consortium heeft een vergunningaanvraag ingediend voor de proefinvoering van een niet-invasieve prenatale test (NIPT) voor de screening van vrouwen met verhoogd risico op een foetus met downsyndroom (trisomie 21) en enkele andere chromosoomafwijkingen (trisomie 13 en 18). Voor dit onderzoek is een vergunning nodig op grond van de Wet op het bevolkingsonderzoek. De Commissie Bevolkingsonderzoek van de Gezondheidsraad adviseert de minister van VWS over de vergunningverlening.

Prenatale screening en NIPT

In de huidige prenatale screening op trisomie 21, 13 en 18 (trisomiescreening) is de eerste stap de zogenoemde combinatietest: op grond van een nekplooimeting bij de foetus, de leeftijd van de zwangere vrouw en de uitkomst van twee biochemische markers in het bloed van de zwander vrouw wordt een schatting gemaakt van de kans op een foetus met trisomie. Als deze kans 1 op 200 is of groter, dan kan de vrouw kiezen voor vervolgonderzoek om meer zekerheid te krijgen. Het nut van de combinatietest is onafhankelijk van de leeftijd, aangezien de leeftijd een cruciale rol vervult in de combinatietest. Ook vrouwen van 36 of ouder hebben er voordeel bij om eerst een combinatietest te laten, voordat vervolgonderzoek overwogen wordt. Dit vervolgonderzoek bestaat uit een vlokkentest of vruchtwaterpunctie. Dergelijke invasieve tests brengen een klein maar niet te

verwaarlozen risico op miskraam of andere complicaties met zich mee. Volgens de literatuur gebeurt dit in drie tot vijf op de duizend invasieve tests.

Voor screening op trisomie is NIPT een nieuwe bloedtest. De test spoort trisomie op aan de hand van DNA van de foetus in het bloed van de zwangere vrouw. Buitenlandse studies wijzen uit dat de test goede resultaten laat zien als hij wordt gebruikt bij vrouwen met een relatief sterk verhoogd risico op een foetus met trisomie. De vraag is nog wel hoe goed de test precies zal zijn in de Nederlandse doelgroep met een verhoogd risico, dat minder hoog is dan in de meeste buitenlandse studies. Daarbij gaat het erom dat er niet te veel foutpositieve uitkomsten zijn (de test zegt dat de foetus trisomie heeft terwijl dat niet zo is) en ook niet te veel foutnegatieve uitkomsten (de test mist de trisomie die er wel is).

Vergunningaanvraag

Het project waarvoor vergunning wordt gevraagd, beoogt invoering van NIPT voor vrouwen met verhoogd risico op een foetus met trisomie in het Nederlandse prenatale screeningsprogramma te onderzoeken. Gedurende de proefinvoering krijgen vrouwen met een verhoogde kans op een foetus met trisomie de mogelijkheid NIPT te doen. Aangezien het nog een proefinvoering betreft moeten zij daarvoor dan wel schriftelijk toestemming geven. Als NIPT positief is en dus aanduidt dat de foetus is aangedaan en de vrouw heeft absolute zekerheid nodig (bijvoorbeeld als zij een abortus overweegt), dan is alsnog vervolgonderzoek nodig in de vorm van een vruchtwaterpunctie of vlokkentest. Dit omdat na een positieve NIPT bij ongeveer 5 op de 100 vrouwen de foetus toch geen trisomie heeft. Wel hoeven in deze opzet veel minder vrouwen nog een invasieve test te ondergaan na de combinatietest dan nu, namelijk minder dan 1 op 500 in plaats van 1 op 28.

Advies

De commissie adviseert de minister van VWS de vergunning te verlenen. Er staat voldoende vast dat NIPT als tweede test na de combinatietest toegevoegde waarde heeft. NIPT als eerste test (in de plaats van de combinatietest) is voorlopig niet aan de orde, omdat de test daarvoor niet betrouwbaar genoeg is. Verder is de opzet van het voorgenomen bevolkingsonderzoek wetenschappelijk deugdelijk en voldoet het aan de wettelijke regels voor medisch handelen.

Aanbevelingen

Wel heeft de commissie een aantal aanbevelingen. Zij vindt dat de combinatietest als eerste test voordelen biedt voor alle vrouwen, ongeacht de leeftijd. Het risico van zwangere vrouwen van 36 jaar en ouder is onvoldoende als directe indicatie voor vervolgonderzoek. Als ook de 36-plusvrouwen die trisomiescreening wensen eerst de combinatietest ondergaan, neemt het aantal benodigde invasieve vervolgonderzoeken sterk af. Dat is in het voordeel van de vrouwen in kwestie, want ten opzichte van nu wordt dan de kans op een miskraam als gevolg daarvan zeer klein.

Ook vindt de commissie dat in het onderzoek goed gekeken moet worden naar gevallen waarin NIPT mislukt. In ieder geval is duidelijk dat de test minder goed werkt bij vrouwen met overgewicht; mogelijk zijn er nog andere oorzaken voor mislukken van NIPT.

Verder beveelt de commissie aan gegevens te verzamelen over de keuzes die vrouwen maken in de prenatale screening en in hoeverre NIPT daarin verandering aanbrengt: maakt het zinvolle reproductieve handelingsopties beter mogelijk voor meer vrouwen (het doel van deze screening)?

Tot slot vindt de commissie het van belang dat er doelmatigheidsonderzoek plaatsvindt om te kijken in hoeverre invoering van NIPT kosteneffectief is. Dat wil zeggen: is NIPT de eventuele extra kosten waard? Een dergelijke studie is geen vereiste onder de WBO, maar de commissie beveelt aan tijdens het onderzoek gegevens te verzamelen ten behoeve van zo’n studie. Dit omdat de fase van de proefinvoering hier een unieke gelegenheid voor biedt.

Executive summary

Health Council of the Netherlands. Population Screening Act: noninvasive prenatal test for increased risk of trisomy. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2013; publication no. 2013/35

The national NIPT consortium has applied for a permit for a pilot introduction of screening with non-invasive prenatal testing (NIPT) of women at high risk of carrying a foetus with Down syndrome (trisomy 21) and two other chromosomal abnormalities (trisomy 13 and 18). This requires a permit under the Population Screening Act. The Committee on Population Screening of the Health Council of the Netherlands advises the Minister of Health, Welfare and Sport about granting this permit.

Prenatal screening and NIPT

Currently the first step in prenatal screening for trisomy is the (first trimester) combined test, which is used to estimate the risk of carrying a foetus with trisomy. The factors combined in this test are, the age of the pregnant woman, a foetal nuchal translucency measurement and the outcome of two biochemical markers in the mother's blood. If the risk estimate is 1 in 200, or greater, then the woman in question can opt for further testing to obtain certainty. The usefulness of the combined test is independent of the woman's age, as age is an integral part of this test. Women aged 36 or above can also benefit from doing an initial combined test, before considering further testing. Currently such further testing consists of chorionic villus sampling or amniocentesis. These invasive tests have a small, but significant, risk of miscarriage or other complications. Published studies indicate that this happens three to five times in every thousand tests.

For trisomy screening NIPT is a new type of blood test. It detects trisomy by means of foetal DNA that is present in the pregnant woman's blood. Studies conducted in other countries indicate that the test gives good results when used in women who are at relatively high risk of carrying a foetus with trisomy. This raises the question of exactly how effective the test will be in the target group of Dutch high-risk pregnant women, who have a lower risk than the subjects in most of the studies that were performed outside the Netherlands. Basically, there should not be too many false positive results (where the test indicates a foetus with trisomy when in fact there is not) and not too many false negative results (where the test fails to spot trisomy when it is actually present).

Permit request

The aim of the project for which a permit is being requested is to investigate the introduction of NIPT in the Dutch prenatal screening programme for women at increased risk of carrying a foetus with trisomy. During this pilot introduction the women will be required to give written consent before receiving NIPT. If NIPT has a positive result (indicating that the foetus is affected) and the woman in question needs absolute certainty (e.g. if she is considering an abortion), then further invasive tests (with chorionic villus sampling or amniocentesis) will have to be carried out. This is because in about 5 out of every 100 women with a positive NIPT (after a positive combined test), the foetus will not have trisomy. Nevertheless, this approach means that, after the combined test, far fewer women will have to undergo an invasive test than is presently the case, that is less than 1 in 500 instead of 1 in 28.

Advice

The Committee advises the Minister of Health, Welfare and Sport to grant the permit. It has been sufficiently established that, as a second test after the combined test, NIPT does indeed have added value. For the moment, the use of NIPT as initial test (instead of the combination test) is not an option, as the test is not sufficiently reliable. Furthermore, the design of the proposed population based screening programme is scientifically sound and meets the legal requirements for medical practice.

Recommendations

The Committee does have a number of recommendations. It feels that, as an initial test, the combination test offers benefits to all women, independent of age. The risk to pregnant women aged 36 and above does not suffice as direct indication for further testing. If women aged 36 and above first do the combination test, then the required number of (further) invasive tests will sharply decline. This is advantageous for the women concerned, because as a consequence the risk of miscarriage related to the procedure will be much smaller than currently is the case.

The Committee also believes that the study should carefully examine those cases in which NIPT fails. The test is known to be less effective in overweight women, and there may be other reasons for failure of NIPT.

The Committee also recommends that data be collected about women’s prenatal screening choices and the extent to which these are modified by NIPT: does it facilitate useful reproductive risk control options for more women (the purpose of this screening)?

Finally, the Committee proposes it is important to carry out a cost-effectiveness study to determine the cost-effectiveness of introducing NIPT. In other words, is NIPT worth any additional costs it may involve? The Committee recommends that data should be collected for such a study during the pilot introduction of NIPT, even though this is not mandatory under the terms of the Population Screening Act. This is because the pilot phase offers a unique opportunity to collect such data.

Hoofdstuk 1

Inleiding

1.1 Achtergrond

In Nederland wordt zwangere vrouwen (en hun partners) aangeboden om de foetus tijdens de zwangerschap (prenataal) te laten screenen op trisomie van sommige chromosomen. Trisomie wil zeggen dat er drie exemplaren zijn van chromosomen, waarvan er slechts twee horen te zijn. Trisomieën leiden tot syndromen van meer of minder ernstige afwijkingen en aandoeningen van de foetus. In Nederland wordt screening aangeboden op trisomie van chromosoom 21 (downsyndroom), trisomie van chromosoom 13 (syndroom van Patau) en trisomie van chromosoom 18 (syndroom van Edwards). Trisomie 13 en 18 zijn voor het kind vrijwel niet met het leven verenigbaar en brengen extra risico's van morbiditeit en mortaliteit voor de zwangere vrouw met zich mee. Voor trisomie 21 ligt dit anders. Hoewel trisomie 21 gepaard gaat met relatief veel en vaak ernstige morbiditeit en relatief hoge mortaliteit, wordt voor ontwikkelde landen zoals Nederland de levensverwachting van mensen met trisomie 21 boven de vijftig geschat.[1] Om vrouwen de mogelijkheid te geven alleen te weten te komen of hun foetus lijdt aan een fatale aandoening (recht op niet-weten) heeft de Gezondheidsraad in 2010 geadviseerd zwangeren de mogelijkheid te geven de screening te beperken tot trisomie 13 en 18.[2] De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) vond echter dat de screening primair gericht moest blijven op het trisomie 21 en nam dit advies daarom niet over. De zwangere kan er

wel voor kiezen haar foetus alleen te laten screenen op trisomie 21, maar niet alleen op trisomie 13 en 18.

Screeningstests zijn niet perfect, er kunnen fouten gemaakt worden: een trisomie wordt gemist (foutnegatief) of er wordt ten onrechte (een verhoogde kans op) trisomie verondersteld (foutpositief). De tests kunnen – gewenst of ongewenst – ook andere risico's aan het licht brengen, die in ieder geval de complexiteit van de screening en de informatie daarover vergroten. Zo kan er tijdens prenatale screening een kans op hartafwijkingen aan het licht komen, die anders niet of pas later tijdens de zwangerschap zouden zijn ontdekt. Daarbij kan het screeningsonderzoek of vervolgonderzoek dat nodig is om de uiteindelijke diagnose te stellen, risico's hebben. Om dergelijke risico's gaat het in deze aanvraag.

1.2 Huidige screening op trisomie in Nederland

In Nederland vormt de eerste stap in de screening op trisomie 21, 13 en 18 (trisomiescreening) meestal een kansschatting van het risico op trisomie 21, 13 en 18 met de zogenoemde combinatietest. Als de kans verhoogd is, wordt vervolgdiagnostiek aangeboden met een invasieve test. Die is nodig om te verifiëren of er inderdaad sprake is van een foetus met trisomie.

Voor vervolgdiagnostiek in prenatale screening is een stukje weefsel van de placenta (vlokkentest) of wat vruchtwater (vruchtwaterpunctie) nodig. Daarom worden vlokkentest en vruchtwaterpunctie invasieve tests genoemd. Zowel bij een vlokkentest als bij een vruchtwaterpunctie bestaat er een gering maar niet te verwaarlozen risico op complicaties. De ernstigste complicatie is dat de ingreep in zeldzame gevallen een miskraam kan veroorzaken die anders niet zou hebben plaatsgevonden (iatrogene miskraam). Op basis van beperkt onderzoek in het verleden is het risico op een miskraam door deze invasieve tests geschat op drie tot vijf op de duizend ingrepen, hoewel een solide wetenschappelijke onderbouwing voor die schatting ontbreekt.[3-5] Sinds dit onderzoek zijn de procedures rond de invasieve tests sterk verbeterd, er zijn dan ook aanwijzingen dat het miskraamrisico nu lager is.[6] Of dit zo is en hoeveel lager blijft echter onduidelijk. Het is in ieder geval goed om een dergelijk risico te vermijden als het redelijkerwijs niet nodig is. Dit advies gaat over een ontwikkeling die dit risico substantieel kan doen afnemen.

1.3 Een nieuwe test voor trisomiescreening

Al in 2001 signaleerde de Gezondheidsraad een andere mogelijkheid van screening op trisomie: een zogenoemde 'niet-invasieve' prenatale test (NIPT) op

DNA van de foetus in het bloed van de zwangere vrouw.[7] Pas redelijk recent lukt het om zogenoemd celvrij foetaal DNA uit het bloed van de zwangere te verkrijgen en kan worden gecontroleerd of er bij de analyse daadwerkelijk celvrij foetaal DNA aanwezig is.[8-10] Voor NIPT zijn een paar buisjes bloed van de zwangere nodig. Om een buisje bloed te verkrijgen, moet met een naald in een ader worden gestoken (venapunctie). In die zin is NIPT dus wel invasief. Bedoeld wordt echter dat NIPT niet-invasief is zoals de vlokkentest en vruchtwaterpunctie, waarvoor het materiaal veel directer van de foetus moet worden verkregen. NIPT veroorzaakt als test dan ook geen enkel risico op een miskraam.

Vooralsnog wordt NIPT in het buitenland vrijwel alleen ingezet als een verhoogd risico op trisomie vaststaat, meestal naar aanleiding van een positieve combinatietest. In Nederland wordt NIPT nog niet toegepast. Wel is duidelijk dat er Nederlandse zwangere vrouwen naar het buitenland gaan voor NIPT.

1.4 Beschrijving van de aanvraag

Het VU Medisch Centrum te Amsterdam heeft, mede namens het landelijke NIPT-consortium (http://niptconsortium.nl), een vergunningaanvraag ingediend voor implementatie van NIPT voor zwangere vrouwen met een verhoogd risico op trisomie 21, 13 en 18 in Nederland. In het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) vroeg de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) de Gezondheidsraad op 17 mei 2013 om advies over deze studie (zie voor de adviesvraag bijlage A). De Commissie Bevolkingsonderzoek van de raad (hierna te noemen de commissie, waarvan de samenstelling is te vinden in bijlage B) heeft gecorrespondeerd met de aanvrager om onduidelijkheden opgehelderd te krijgen. Deze correspondentie is afgesloten op 29 november 2013.

De aanvraag gaat niet over het screenen van alle zwangeren. Het gaat uitsluitend over het screenen van zwangeren met een verhoogd risico op trisomie 21, 13 en 18. De aanvraag is ingediend als een proefimplementatie van NIPT voor de populatie zwangere vrouwen met verhoogd risico, omdat volgens de aanvrager de effectiviteit van NIPT in die populatie voldoende vaststaat. De aanvrager wil gedurende de proefimplementatie wel enkele wetenschappelijke vragen over de NIPT in de praktijk beantwoorden. De commissie heeft daarom besloten de aanvraag te behandelen als een wetenschappelijk onderzoek.

De aanvrager heeft het onderzoek bij de aanvraag TRIDENT genoemd. TRIDENT staat voor *Trial by Dutch laboratories for Evaluation of Non-Invasive Prenatal Testing*, of te wel trisomiescreening met een niet-invasieve prenatale test (NIPT) in Nederland door Nederlandse laboratoria. Gedurende de proefimplementatie heeft een zwangere met verhoogd risico die verder onderzoek wenst

de keuze om (1) direct een invasieve test te laten doen (zoals in de huidige screening het geval is) of (2) eerst NIPT te laten doen door het laboratorium van één van de Nederlandse klinisch genetische centra. Die keuze voor NIPT of invasieve test komt voort uit het feit dat het nu nog een proefimplementatie betreft die is opgezet als wetenschappelijk onderzoek. Deelname aan wetenschappelijk onderzoek moet altijd een vrijwillige keuze zijn. Kiest zij NIPT en is deze negatief voor trisomie 21, 13 of 18, dan is een invasieve test niet meer nodig, omdat de kans op een foetus met een van deze trisomieën dan verwaarloosbaar is. Is NIPT positief en wil zij zekerheid of er daadwerkelijk sprake is van trisomie, dan moet de uitslag nog met een invasieve test worden geverifieerd.

1.5 De vergunningplicht en bijzondere omstandigheden

In bijlage C vat de commissie de aspecten van de WBO samen, die voor de vergunningaanvraag relevant zijn. Voordat zij besluit of de aanvraag moet worden getoetst aan de wettelijke eisen, zal zij eerst moeten bepalen over er inderdaad sprake is van vergunningplichtig bevolkingsonderzoek.

Aanbod van bevolkingsonderzoek mede ten behoeve van de zwangere

De eerste vraag bij het beoordelen van een vergunningaanvraag is of er inderdaad sprake is van ‘aanbod’ van een bevolkingsonderzoek, zoals bedoeld in artikel 1, onder c van de wet: zwangere vrouwen zonder klachten of symptomen worden uitgenodigd voor prenatale screening op trisomie 21. Daarbij is deze screening ‘mede ten behoeve van de te onderzoeken personen’, want de vrouwen (en hun partner) krijgen onderzoeksresultaten en adviezen te horen en zo nodig volgt nader onderzoek.

De commissie heeft in het verleden geoordeeld dat het geheel van tests om tot uitsluitsel te komen over de aan- of afwezigheid van de aandoening of afwijking, als onderdeel van het screeningsaanbod moet worden beschouwd.[11,12] Met een andere test (dat kan ook een vragenlijst zijn) wordt een eerste kansschatting gedaan, waarna (bij een verhoogd risico) met een andere test meer zekerheid wordt verkregen over de daadwerkelijke aan- of afwezigheid van de aandoening of afwijking. Zo ook in het voorstel voor de trisomiescreening met NIPT: NIPT wordt pas aangeboden als uit een eerste kansschatting met een combinatietest een verhoogd risico volgt. Als NIPT positief is moet een invasieve test uitsluitsel geven over de aan- of afwezigheid van trisomie 21, 13 en 18.

De vergunningplicht en bijzondere omstandigheden

De WBO bepaalt dat bepaalde vormen van bevolkingsonderzoek (ook als dit wetenschappelijk onderzoek betreft) alleen zijn toegestaan met een vergunning van de minister van VWS. De bedoeling van de wet is dat een ongevraagd testaanbod in een bevolkingsonderzoek vraagt om een andere afweging van de nut-risicoverhouding, dan medisch onderzoek na een individuele hulpvraag naar aanleiding van klachten of symptomen. Voordat de minister een vergunning verleent, vraagt zij advies aan de Gezondheidsraad. De volgende vraag bij het beoordelen van een vergunningaanvraag is dan ook: is een vergunning vereist?

Zoals de Commissie Wet bevolkingsonderzoek al eerder heeft geoordeeld, valt prenatale screening op trisomie onder de vergunningplicht van de wet binnen de categorie, die wordt omschreven als 'ernstige ziekten of afwijkingen waarvoor geen behandeling mogelijk is'. In de Wet Medische Keuringen (WMK) moet een aandoening als niet-behandelbaar worden beschouwd als die niet kan worden genezen, niet door medisch ingrepen valt te voorkomen, of niet door medisch ingrijpen in evenwicht kan worden gehouden. Niet behandelbaar in de zin van de WBO wil zeker niet altijd zeggen, dat er medisch gezien in het geheel niets aan te doen is. In 2006 merkte de commissie bij behandelbaarheid op dat dit begrip in de WBO een meer specifieke betekenis heeft dan in het algemene (en ook in het medische) spraakgebruik, waar het een breed spectrum aan betekenissen heeft.[13] De commissie volgt het eerdere oordeel van de Gezondheidsraad en daarom beschouwt screening op trisomie 21 (downsyndroom) in de zin van de WBO als niet behandelbaar en dus vergunningplichtig.

Voor bevolkingsonderzoek naar ernstige ziekten waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is, wordt vergunning slechts verleend als bijzondere omstandigheden daartoe aanleiding geven (artikel 7, derde lid). Het doel van trisomiescreening is het bieden van zinvolle reproductieve handelingsopties in relatie tot trisomie als gezondheidsprobleem van de foetus.[7] Als de zwangere verkiest deel te nemen aan trisomiescreening en de foetus heeft inderdaad een van de trisomieën 21, 13 of 18, dan heeft de zwangere de keuze de zwangerschap te continueren of af te breken. Trisomiescreening biedt de zwangere daarmee opties die zij belangrijk kan vinden, maar het betreft wel moeilijke keuzes die een grote psychosociale impact kunnen hebben.[14]

In het verleden heeft de Gezondheidsraad al positief geadviseerd over screening op trisomie 21 en op trisomie 13 en 18.[2,7,15-17] Volgens de commissie betekent dat niet automatisch dat ook een nieuwe ontwikkeling in deze screening voor vergunning in aanmerking moet komen. Conform de bedoeling van de wet

moeten de mogelijke implicaties van iedere nieuwe ontwikkeling eerst zorgvuldig worden beschouwd en de voor- en nadelen afgewogen.

Het is uitdrukkelijk niet de bedoeling om met screening op trisomie of een verandering daarin (zoals NIPT als vervolgscreening), de wenselijkheid van de geboorte van kinderen met trisomie 21 (downsyndroom) ter discussie te stellen. De kans dat dit toch gebeurt, moet mogelijke verbeteringen van prenatale screening niet in de weg staan, maar het onderstreept wel het belang van onafhankelijke en zorgvuldige oordeelsvorming hierover.[14]

Vanuit voornamelijk ethisch perspectief heeft de commissie haar overwegingen bij NIPT gegeven in een signalement, dat tegelijkertijd met dit voorliggende advies is gepubliceerd.[14] Daarin concludeert zij dat NIPT een veelbelovende ontwikkeling kan zijn in prenatale trisomiescreening. Hoe NIPT in de praktijk van prenatale screening een plek zou kunnen en moeten krijgen, is onderdeel van de vergunningaanvraag en dus van dit advies.

Conclusie

De commissie concludeert dat NIPT als vervolgscreening in de screening op trisomie 21, 13 en 18 onder de vergunningplicht van de WBO valt. Tevens is zij van oordeel dat bijzondere omstandigheden aanleiding geven om, zoals in de vergunningaanvraag wordt voorgesteld, trisomiescreening met NIPT als vervolgscreening in overweging te nemen. NIPT als vervolgscreening voor zwangere vrouwen met een verhoogd risico zou kunnen leiden tot een afname van het aantal invasieve tests en daarmee zou de frequentie van miskramen als gevolg van invasieve tests dalen. De commissie zal daarom de vergunningaanvraag in het volgende hoofdstuk toetsen aan de wettelijke eisen.

1.6 Leeswijzer

In hoofdstuk 2 toetst de commissie het voorstel aan de wettelijke eisen en in hoofdstuk 3 trekt zij haar conclusies en adviseert zij over de vergunning.

In het advies komen een aantal technische aspecten in de evaluatie van tests aan de orde, zoals sensitiviteit en specificiteit. In bijlage D legt de commissie enkele van de belangrijkste termen en het belang daarvan uit.

Hoofdstuk **2**

Toetsing vergunningaanvraag

In dit hoofdstuk toetst de commissie de aanvraag aan de wettelijke vereisten: de wetenschappelijke deugdelijkheid, de nut-risicoverhouding en de overeenstemming met de wettelijke regels van medisch handelen. De aanvraag voor proefimplementatie is ingediend als implementatieonderzoek met wetenschappelijke vragen en in dat geval geldt als extra criterium (en mogelijke weigeringsgrond) of het belang voor de volksgezondheid dergelijk onderzoek vordert.

In het verleden heeft de Gezondheidsraad al positief geadviseerd over screening op trisomie 21 en op trisomie 13 en 18.[2,7,15-17] De trisomiescreening op trisomie 21, 13 en 18 staat daarom niet ter discussie. Het advies gaat vooral over de (mogelijke) gevolgen voor trisomiescreening van implementatie van NIPT voor zwangeren met een verhoogd risico op trisomie 21, 13 en 18. De ontwikkeling en de evaluatie van genetische tests, zoals NIPT, is complex.[18] Zo worden bijvoorbeeld in het Amerikaanse ACCE-model* in totaal 44 vragen onderscheiden om de geschiktheid van een nieuwe test voor een specifieke doelgroep te evalueren. Er moet bij een dergelijke evaluatie onderscheid worden gemaakt tussen valideringsonderzoek in de analytische en klinische fases in de ontwikkeling van een test.

* ACCE staat voor, analytic and clinical validity, clinical utility and ethical, legal and social implications (http://www.cdc.gov/genomics/gtesting/ACCE/) met daaraan toegevoegd vragen over de achtergrond van de aandoening of afwijking en over de test en de populatie.

De vergunningaanvraag gaat over de laatste fase in klinisch valideringsonderzoek, aangezien volgens de aanvrager al vaststaat dat NIPT klinisch werkzaam is in groepen vrouwen met verhoogd risico. Het onderzoeksgedeelte van de implementatie van NIPT is dan ook, zoals de titel van TRIDENT al doet vermoeden, beperkt tot een technische evaluatie van NIPT als vervolgscreening in de praktijk in Nederland. De commissie heeft haar afwegingen in dit advies afgestemd op de hypothese van de aanvrager, dat NIPT het onder vrouwen met verhoogd risico in de praktijk in Nederland net zo goed doet als op grond van de buitenlandse literatuur mag worden verwacht.

Zijn hypothese heeft de aanvrager opgedeeld in twee onderzoekdoelen. Ten eerste wil de aanvrager aantonen dat de deelnemende klinisch genetische centra in Nederland trisomie (en dan vooral trisomie 21) in hun laboratoria in de screeningspraktijk op die schaal zeker zo goed kunnen aantonen of uitsluiten als in het gepubliceerde onderzoek met veelal commerciële tests. Pretests van de analytische validiteit van de test in het eigen laboratorium van de aanvrager, wijzen in die richting.

Ten tweede wil de aanvrager de deelname aan NIPT als vervolgscreening meten en de deelname aan een invasieve test na een positieve NIPT. Daarbij is hij geïnteresseerd in de keuzes in en ervaringen van de zwangere (en haar partner) met trisomiescreening – in het bijzonder met NIPT als vervolgscreening. Kiezen zwangeren met een verhoogd risico nu wel of niet voor NIPT en om welke redenen? De aanvrager veronderstelt dat het risico op een iatrogene miskraam door een invasieve test een belangrijke rol speelt bij de beslissing om al dan niet deel te nemen aan trisomiescreening.

In de adviesvraag vroeg de minister niet alleen om de vergunningaanvraag voor proefimplementatie van NIPT als vervolgscreening te toetsen aan de WBO. Zij vroeg nog twee andere punten aan de orde te stellen in het advies:

1 Wat is gelet op de stand van de wetenschap voor de mogelijke toepassing van NIPT voor vrouwen met verhoogd risico een ‘hoogrisicogroep’?
2 Wat zijn de noodzakelijke stappen die moeten worden gezet om een uitspraak te doen over de bruikbaarheid van NIPT in het bevolkingsonderzoek voor de totale populatie, of te wel NIPT voor vrouwen zonder verhoogd risico. Terecht constateert de minister dat deze vraag te ver voert voor een advies over een vergunningaanvraag. Op dit laatste punt zal de commissie in dit advies daarom slechts globaal kunnen ingaan.

2.1 Wetenschappelijke deugdelijkheid en nut-risicoverhouding

Het eerste vereiste in de WBO is dat het bevolkingsonderzoek wetenschappelijk deugdelijk is. Ten tweede moet de nut-risicoverhouding van de interventie gunstig zijn, dat wil zeggen dat de voordelen redelijkerwijs moeten opwegen tegen de altijd ook aanwezige nadelen.

Zoals in 1.2 reeds is beschreven is er nu altijd een invasieve test (een vruchtwaterpunctie of vlokkentest) nodig om vast te stellen of er inderdaad sprake is van een trisomiezwangerschap. Deze invasieve tests zijn belastend en geven een klein maar niet te verwaarlozen risico op een miskraam en andere complicaties. Een miskraam is extra belastend als achteraf blijkt dat de foetus geen trisomie had. Daarom krijgen in Nederland alleen zwangere vrouwen met een verhoogd risico op trisomie een invasieve test aangeboden.

De vraag is nu: kan het toevoegen van NIPT voor zwangeren met verhoogd risico na de combinatietest en voorafgaand aan invasief testen de nut-risicoverhouding van trisomiescreening gunstig beïnvloeden en staat voldoende vast dat die voordelen in Nederland te realiseren zijn? Een van de belangrijkste maten van de nut-risicoverhouding in screening op trisomie is de detectie-miskraamverhouding, of te wel hoeveel trisomiezwangerschappen worden er door screening ontdekt ten koste van miskramen gerelateerd aan een invasieve test.

In deze paragraaf bespreekt de commissie (1) wanneer er sprake is van een hoogrisicozwangerschap, (2) wat de werkzaamheid is van NIPT bij vrouwen met verhoogd risico (met een systematisch literatuuronderzoek), (3) of de (verwachte) effectiviteit van NIPT als vervolgscreening voldoet en of met één jaar proefimplementatie het antwoord op die vraag en de consequenties daarvan kan worden gegeven, (4) wat de redenen zijn dat NIPT niet lukt of niet kan en wat de gevolgen daarvan zijn en (5) wat er te zeggen is over de doelmatigheid (kosteneffectiviteit) van NIPT. Tot slot gaat zij in op de wetenschappelijke deugdelijkheid van de onderzoeksvragen over de deelname aan NIPT als vervolgscreening en het onderzoek naar de keuzes in en de ervaringen met de prenatale screening van de zwangere.

2.1.1 Wanneer is er sprake van een hoogrisicozwangerschap?

De prevalenties van trisomie 21 en vooral van trisomie 13 en 18 tijdens de zwangerschap zijn moeilijk te schatten. Omdat een redelijk aandeel van deze zwangerschappen, vooral trisomie 13 en 18, voortijdig eindigen in een miskraam, zijn de schattingen afhankelijk van de termijn van de zwangerschap. Ook moet de preva-

lentie indirect worden geschat, onder andere door met de gegevens over trisomiescreening de prevalentie voor alle zwangeren te berekenen. In Nederland wordt de prevalentie van trisomie 21 tijdens de zwangerschap geschat tussen de 1 op de 500 en 1 op 700 (http://www.nationaalkompas.nl/).

Het zou dan ook onverantwoord zijn om alle vrouwen direct een invasieve test aan te bieden als prenatale screening. Daarom worden alleen zwangeren met een verhoogd risico op een foetus met trisomie (21 of 13, 18) verwezen voor vervolgscreening. Vervolgscreening gebeurt nu met een invasieve test; in de vergunningaanvraag kan bij verhoogd risico ook gekozen worden voor eerst NIPT.

In de aanvraag worden drie risicogroepen (subpopulaties) onderscheiden met een verhoogd risico op trisomie (21 plus 13 en 18):

1 in de groep vrouwen met een positieve combinatietest is de gemiddelde kans op trisomie 1 op 11 (1 op 14 voor trisomie 21)
2 in de groep vrouwen met een positieve echoscopie* is de kans op trisomie 1 op 6 (1 op 12 voor trisomie 21)
3 in de groep zwangeren met een leeftijd van 36 jaar of ouder (zonder positieve combinatietest) is de kans op trisomie 1 op 52 (1 op 65 voor trisomie 21).

In tabel 1 staat het aantal zwangeren in Nederland, dat verschillende vormen van onderzoek heeft ondergaan naar trisomie 21, 13 en 18 en hoe vaak dit is vastgesteld. Die getallen zijn samengesteld uit rapportages van het Centraal Bureau voor Statistiek, van het RIVM en van de Werkgroep Prenatale Diagnostiek en Therapie.**

In Nederland in 2010 lieten 50.802 zwangere vrouwen een combinatietest doen, daarvan hadden er 16.591 een leeftijd van 36 jaar of ouder. In totaal werden er in 6.525 invasieve tests gedaan. Op basis van een positieve combinatietest lieten 1.554 zwangeren een invasieve test doen(24 procent). Op basis van de leeftijd van de zwangere als risicofactor (36 jaar of ouder) werden 3.326 (51 procent) invasieve tests gedaan en op basis van een positieve echo 1.645 (25 procent). In ieder geval wordt ongeveer de helft van de invasieve tests gedaan alleen op basis van de leeftijd van de zwangere vrouw. In totaal werd er bij 502 zwangeren een foetus met trisomie gevonden: 307 met trisomie 21, 51 met trisomie 13 en 144 met trisomie 18. In de tabel wordt tussen haakjes per risicogroep aangegeven hoeveel vrouwen nu een invasieve test moeten ondergaan om een foetus met

* dit betreft veelal echoscopieën binnen de combinatietest, met een verhoogd risico op andere aandoeningen (zie verderop in deze paragraaf bij de beschrijving van deze risicogroep).

** aangeleverd door dr. P.C.J.I. Schielen en drs. J.E. Siljee van het referentielaboratorium pre- en neonatale screening. Laboratorium voor Infectieziekten en Screening, RIVM.

Tabel 1 Zwangere vrouwen, screening op trisomie en de bevindingen in Nederland in 2010.

	Totaal[a] CT	< 36 jaar CT	≥ 36 jaar CT	> = 36 jaar Invasief	Echo Invasief	Totaal Invasief
Aantal zwangeren	184.397	154.522	29.875			
CT (%)	50.802 (28%)	34.211 (22%)	16.591 (56%)	n.v.t.	n.v.t	
CT positief (%)	3.359 (6,6%)	1.368 (4,0%)	1.991 (12%)	n.v.t.	n.v.t	
Invasieve test (%)	1.554 (46%)	718 (52%)	836 (42%)	3.326	1.645	6.525
Invasief % totaal	24%	11%	13%	51%	25%	100%
Trisomie 21 (N)[b]	113 (14)	32 (22)	81 (10)	51 (65)	143 (12)	307 (21)
Trisomie 13 (N)[b]	8 (194)	2 (359)	6 (139)	3 (1.109)	40 (41)	51 (128)
Trisomie 18 (N)[b]	18 (86)	7 (103)	11 (76)	10 (333)	116 (14)	144 (45)
Trisomie (N)[b]	139 (11)	41 (18)	98 (9)	64 (52)	299 (6)	502 (13)

[a] In kolom ‘Totaal CT’ zijn de kolommen vrouwen jonger dan 36 jaar en vrouwen ouder of gelijk aan 36 jaar die een combinatietest lieten doen bij elkaar opgeteld.

[b] Aantal zwangeren met een invasieve test om één geval van trisomie 21, 13 of 18 te vinden.

trisomie 21, 13 of 18 te vinden. In 2010 moesten 13 vrouwen worden gescreend voor een gevonden trisomie (en 21 voor een trisomie 21). Hierna komt de commissie op deze getallen terug bij de bespreking van de verschillende risicogroepen.

Kansschatting met een combinatietest

Met een combinatietest in het eerste trimester van de zwangerschap (tussen elf en veertien weken) kan onderscheid worden gemaakt tussen zwangerschappen met een lager en hoger risico op trisomie. De uitslag van een combinatietest is een kansschatting met een algoritme op basis van:

- de leeftijd van de zwangere vrouw
- de uitkomst van twee biochemische markers (vanaf negen weken) in het bloed van de zwangere vrouw (*pregnancy associated plasma protein A* (PAPP-A) en de vrije β-fractie van humaan choriongonadotrofine (*free β-hCG*)) en
- de dikte van de nekplooi van de foetus (*nuchal translucency*; NT-meting) gemeten met een echo tussen elf en veertien weken.

In Nederland wordt voor een positieve combinatietest als grenswaarde een kans van 1 trisomie op 200 zwangerschappen aangehouden. Als de kansschatting groter is of gelijk aan 1 op 200 wordt de vrouw doorverwezen voor vervolgdiagnostiek met een vlokkentest of vruchtwaterpunctie. De sensitiviteit en specificiteit van de combinatietest zijn afhankelijk van de gekozen grenswaarde. Dé combi-

natietest bestaat daarom niet en het is essentieel dat de grenswaarde wordt genoemd. Dat dé combinatietest niet bestaat wordt nog onderstreept, doordat het algoritme achter de kansschatting verschillend wordt toegepast voor trisomie 21, 13 en 18, hoewel voor elke trisomie wel dezelfde grenswaarde van 1 op 200 wordt aangehouden.[2]

Bij een grenswaarde van 1 op 200 is de sensitiviteit van de combinatietest ongeveer 85 tot 95 procent en het percentage foutpositieven (1-specificiteit) ongeveer 3 tot 7 procent.[19-21] Zoals uitgelegd in bijlage D, zijn voor de zwangere de negatief voorspellende waarde (NVW) en de positief voorspellende waarde (PVW) informatiever. De NVW van de combinatietest (met een grenswaarde van 1 op 200) is heel hoog (meer dan 99,97 procent). Na een negatieve combinatietest zal minder dan 1 op de 3.000 vrouwen toch zwanger blijken te zijn van een foetus met trisomie 21. Die kans is dus zes keer lager dan voor een gemiddelde zwangere in Nederland die niet deelneemt aan de screening. Die kans is ook zeer laag voor trisomie 13 en 18, die nog zeldzamer zijn dan trisomie 21. Na een negatieve combinatietest is er daarom geen aanleiding om verder vervolgonderzoek te laten doen naar trisomie.

De uitslag van de combinatietest geeft eigenlijk de kans op een foetus met trisomie voor een groep zwangeren met die kansschatting, of te wel een individuele PVW voor trisomie. Als de uitslag van de combinatietest exact de grenswaarde is van 1 op 200, dan is dus de kans één op de 200 voor zwangere vrouwen in die groep op een foetus met trisomie (de PVW is een half procent). Maar 1 op 200 is de minimale kans op trisomie in de groep zwangeren met een positieve combinatietest. Gemiddeld is de kans 1 op 11 voor trisomie 21, 13 of 18 en de kans 1 op 14 voor alleen trisomie 21 (tabel 1). Gemiddeld is dus van elke 11 vrouwen met een positieve combinatietest er één zwanger van een foetus met trisomie (negen procent).

Met de echoscopie wordt niet alleen trisomie voorspeld

Als onderdeel van de combinatietest wordt een echoscopie van de foetus gedaan. Dan wordt gekeken naar de dikte van de nekplooi van de foetus, omdat die voorspellend is voor het risico op trisomie. Echter, een verdikte nekplooi van 3,5 mm of dikker heeft bijvoorbeeld ook een PVW van ongeveer 30 procent voor een foetus met een hartafwijking.[22] Met NIPT kan een dergelijke hartafwijking niet worden gevonden en daarom wordt bij deze testuitslag de zwangere vrouw aanvullende counseling en onderzoek aangeboden, maar geen NIPT.

In de literatuur over NIPT is een verdikte nekplooi tijdens een echo geen reden om de zwangere uit te sluiten van deelname. Een verdikte nekplooi is

immers ook een goede voorspeller voor het risico op een trisomiezwangerschap. Aangezien de PVW de kans is op trisomie gegeven een positieve combinatietest, valt te verwachten dat de PVW van de combinatietest lager is voor zwangerschappen zonder een verdikte nekplooi, dan met een verdikte nekplooi. Of daardoor de effectiviteit van NIPT als vervolgscreening in Nederland lager zal uitpakken dan in de literatuur wordt gerapporteerd, moet gedurende de proefimplementatie blijken.

De voorspellende waarde van leeftijd

Een zwangere van 36 jaar of ouder die trisomiescreening wenst, kan nu kiezen om een combinatietest te laten doen of direct een invasieve test. Zij krijgt beide tests vergoed in haar basisverzekering (wetten.overheid.nl). In 2011 lieten 16.591 (56 procent) van alle zwangeren van 36 jaar of ouder een combinatietest doen. Daarnaast, lieten nog eens 3.326 zwangeren in deze leeftijdscategorie, 11 procent van alle zwangeren van die leeftijd en 17 procent van alle gescreende vrouwen van die leeftijd), direct een invasieve test voor trisomie doen zonder dat daar een (positieve) combinatietest aan was voorafgegaan.

Feitelijk wordt dan leeftijd als een screeningstest toegepast. De PVW van deze leeftijdstest is slechts 1,9 procent, er moeten 52 zwangeren van 36 jaar en ouder worden gescreend om één foetus met trisomie te vinden (65 voor trisomie 21). De PVW is zes keer zo laag als de kans voor een vrouw van 36 jaar en ouder na een positieve combinatietest. Een vrouw van 36 jaar en ouder die direct een invasieve test laat doen, loopt dus ook een zes keer zo hoog risico op een iatrogene miskraam als een zwangere van 36 jaar en ouder die eerst een combinatietest laat doen. Dit terwijl haar kans op een voldragen zwangerschap toch al kleiner is dan voor jongere vrouwen.

Al in 2001 adviseerde de Gezondheidsraad dat een leeftijdsgrens niet nodig was en in 2004 stelde de raad vast ‘dat wetenschappelijk gezien een leeftijdsgrens geen voordelen biedt – integendeel’.[7,15] Ook het Centraal Orgaan heeft in verband met de prenatale screening van vrouwen van 36 jaar en ouder in een brief aan de minister van VWS (kenmerk 00157/2011/CVB/JW/arb) aangegeven dat het voortbestaan van de mogelijkheid voor direct invasieve diagnostiek voor deze groep vrouwen onwenselijk te vinden. De commissie concludeert dan ook dat er geen aanleiding is om nu anders te oordelen dan in 2004 en zij adviseert daarom opnieuw om de leeftijdsgrens als screeningstest af te schaffen en dus de aanspraak van vrouwen van 36 jaar en ouder op direct invasieve diagnostiek af te schaffen.

Conclusie

De aanvrager beschrijft drie groepen zwangeren met verhoogd risico voor trisomie, zoals die nu in de prenatale screening worden onderscheiden. Volgens de commissie is er echter geen aanleiding voor de risicogroep op basis van leeftijd – integendeel: zij lopen alleen onnodig extra risico op een iatrogene miskraam als gevolg van een invasieve test zonder dat daar meer detectie van trisomie tegenover staat (een ongunstige detectie-miskraamverhouding). Op uitdrukkelijk verzoek van de minister en in overeenstemming met eerder advies van de Gezondheidsraad, adviseert de commissie de combinatietest als primaire screeningstest voor elke zwangere (zonder medische indicatie) – ongeacht haar leeftijd. Als de minister dit advies overneemt, heeft dit consequenties voor de informatiematerialen en consultatie in verband met prenatale screening.

2.1.2 Wat is de werkzaamheid van NIPT?

Voor de analyse van de werkzaamheid van NIPT heeft de commissie systematisch de wetenschappelijke literatuur onderzocht vanaf 2011.* Vanaf dat jaar is er onderzoek gedaan naar screening op trisomie 21 met celvrij DNA met NIPT, omdat in 2011 de toepasbaarheid van deze methodiek voor trisomie 21, 13 en 18 is beschreven.[23]

In een recente Nederlandse literatuurreview van Mersy worden de gepubliceerde artikelen over NIPT voor de detectie van trisomie 21 beschreven.[24] Er is nog geen literatuurreview over de werkzaamheid van NIPT voor trisomie 13 en 18. In Nederland zijn geen studies met NIPT in de praktijk gedaan. Er zijn wel redelijk wat gegevens in (buitenlandse) literatuur over de testkenmerken sensitiviteit en specificiteit met *massive parallel sequencing* (MPS) NIPT, vergelijkbaar met de methode die de aanvrager gebruikt.[25-37] In de meeste studies was dit in populaties waarin trisomieën vaker voorkwamen (populatie met hoger risico) dan in Nederland na een positieve combinatietest (met een grenswaarde van 1 op 200).[25-27,29-31,34-37] Er zijn enkele studies in populaties vrouwen met lagere prevalenties, met een lager risico dan voor de populatie vrouwen in Nederland na een positieve combinatietest.[28,32,33] Deze studies geven een vergelijkbaar beeld over de sensitiviteit en specificiteit en ondersteunen daarom het bewijs dat NIPT werkzaam is voor de populatie vrouwen met een verhoogd risico na een combi-

* Zoekalgoritme: ("Maternal Serum Screening Test"[Mesh] OR ((noninvasive[tiab] OR "non invasive"[tiab] OR non-invasive[tiab] OR nipt[tiab]) AND (maternal[tiab] OR prenatal[tiab]) AND (Aneuploidy[all fields] OR trisom*[All fields] OR (down[all fields] AND syndrome[tiab]) OR "down syndrome"[mesh]))) and (("2011"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])).

natietest. Deze studies zijn nog wel vrij klein in omvang en geven daarom onvoldoende bewijs voor betrouwbare schattingen voor de sensitiviteit en specificiteit in populaties met een lager risico op trisomie dan de populatie vrouwen met een positieve combinatietest.

De studies met NIPT verschillen onderling behoorlijk, zowel in de methodes van NIPT, de risicogroepen en de opzet en de kwaliteit van de studies. Daarom kunnen de gegevens niet worden samengevoegd (*data pooling*) om de statistische onzekerheid van het gewogen gemiddelde te schatten met 95%-betrouwbaarheidsintervallen[*]. De commissie houdt rekening met de onzekerheid en geeft hierna naast gemiddelden, de ranges van de gemeten sensitiviteit en specificiteit in de verschillende studies.

Sensitiviteit en specificiteit van NIPT

In studies die gebruik maken *massive parallel sequencing* (MPS), vergelijkbaar met de methode die de aanvrager gebruikt, was de sensitiviteit van NIPT voor trisomie 21 gemiddeld 99,5 procent.[25-37] In een studie was de sensitiviteit 98,6 procent en in de andere studies steeds 100 procent.

Voor de zeldzamere trisomieën 18 en 13 is de gemiddelde sensitiviteit respectievelijk 97.3 procent en 90 procent.[25,26,28,30-35,37] Over trisomie 18 en vooral voor 13 is de onzekerheid groter dan voor trisomie 21. Dat komt enerzijds omdat deze trisomieën zeldzamer zijn dan trisomie 21. Anderzijds heeft de onzekerheid over detectie van trisomie 13 en 18 ook technische aan de test gerelateerde redenen.[37] Soms werd trisomie 13 daarom zelfs niet meegenomen.[28] Er zijn aanwijzingen dat wat die technische uitdagingen betreft er snel vooruitgang wordt geboekt met detectie van trisomie 13 en 18.[23] Er zijn ook indirecte aanwijzingen dat de sensitiviteit voor deze trisomieën toeneemt en dat is ook niet zo vreemd. Met de stijgende aantallen gedetecteerde en gemiste gevallen trisomie 13 en 18, neemt ook de ervaring met die vormen van trisomie toe en kan de techniek verder worden ontwikkeld.

In de eerder beschreven studies met MPS was de range van de specificiteit van NIPT voor trisomie 21 tussen de 98 procent en 100 procent en gemiddeld 99,7 procent.[24] De studies van de zeldzamere trisomie 13 en 18 zijn nog vrij klein voor betrouwbare schattingen, maar voorlopige resultaten geven geen aan-

* Een 95%-betrouwbaarheidsinterval betekent dat, als je dezelfde studies oneindig herhaalt, 95 procent van de gemeten percentages binnen dat interval vallen. Hoewel het interval dus niets zegt over de ‘waarheid’ van het gemeten percentage (de zogenoemde puntschatter), zullen door onderzoek te herhalen het interval en de puntschatter (meer of minder) veranderen.

leiding om te verwachten dat de specificiteit voor trisomie 13 en 18 lager zal zijn dan voor trisomie 21.[23,25,26,28,30-35,37]

De eerste resultaten van studies met zwangeren zonder verhoogd risico, waarin het risico lager is dan na een combinatietest, laten vooralsnog geen ander beeld zien dan de studies met zwangeren met een gemiddeld vrij hoog verhoogd risico.[28,32,33] Er is dus geen reden om te veronderstellen dat NIPT in populaties met een minder verhoogd risico, zoals de Nederlandse populatie na een positieve combinatietest, minder goed presteert.

Negatief voorspellende waarde van NIPT

Ook in de groep zwangeren met een verhoogd risico na een combinatietest is de kans op trisomie 21 nog relatief laag. Om die reden en omdat de sensitiviteit van NIPT hoog is (gemiddeld 99,5 procent), is de kans om na een positieve combinatietest en een negatieve NIPT toch zwanger te zijn van een foetus met trisomie 21 zeer laag, namelijk lager dan 1 op de 3.000 zwangerschappen. Dat is ongeveer net zo laag als voor een zwangere met een negatieve combinatietest en een vier tot zes keer lager dan het risico van de gemiddelde zwangere in Nederland die niet deelneemt aan prenatale screening (1 op 500 tot 1 op 700).

Zoals eerder beschreven moeten de sensitiviteit voor trisomie 13 en 18 vooralsnog weliswaar wat lager worden geschat, maar die vormen van trisomie zijn veel zeldzamer dan trisomie 21. Als NIPT negatief is, is de kans op een foetus met trisomie 21, 13 of 18 daarom zo klein, dat er geen aanleiding is om alsnog een invasieve test te laten doen.

Positief voorspellende waarde van NIPT

Na een positieve NIPT wil in ieder geval de zwangere die overweegt om de zwangerschap af te laten breken, zo zeker zijn als redelijkerwijs mogelijk is dat de test terechtpositief is. Zij heeft dus een positief voorspellende waarde nodig van nagenoeg 100 procent. Het is moeilijk uit te leggen dat NIPT met een sensitiviteit en een specificiteit van bijna 100 procent daar toch niet altijd helemaal in slaagt. Daarom en omdat de minister daar specifiek om vraagt, belicht de commissie verschillende NIPT-scenario’s met de huidige screening met alleen de combinatietest, met NIPT na de combinatietest met verschillende grenswaarden (1 op 200, 1 op 300 en 1 op 500) en met direct NIPT zonder combinatietest. Die

scenario's zijn samengevat in één tabel (tabel 2).*

De exacte getallen in deze tabel doen niet geheel recht aan de werkelijke situatie, maar geven wel relatief eenvoudig de verschillen tussen de scenario's weer. Tabel 2 is vooral bedoeld ter illustratie van het verloop van de getallen over de verschillende scenario's. Zo is aangenomen dat de sensitiviteit en specificiteit van NIPT voor trisomie 21 gelijk zijn aan de gemiddelden in de literatuur (99,5 procent en 99,7 procent). Ook is aangenomen dat de sensitiviteit en specificiteit van NIPT niet afhankelijk zijn van de grenswaarde van de combinatietest. De waarden voor de sensitiviteit en specificiteit van de combinatietest met grenswaarde 1 op 200 zijn berekend met de meest recente gegevens in Nederland. Voor de andere grenswaarden zijn die gegevens er niet, en zijn de schattingen daarom onzekerder.

In tabel 2 worden ter illustratie 100.000 zwangeren beschreven, waarvan 200 gevallen van trisomie 21 (1 op 500). Er wordt net gedaan alsof alle zwangeren deelnemen en dat zij bij een positieve combinatietest en/of NIPT allemaal een invasieve test zullen ondergaan. Dat zal zeker niet het geval zijn en de deelname kan per scenario verschillen, maar daar draait het in dit deel van de beoordeling niet om. De commissie komt verderop in dit advies terug op de mogelijke verschillen in deelname aan trisomiescreening en de deelname aan vervolgtests en de mogelijke gevolgen daarvan.

Tabel 2 Detectie van trisomie 21 vergeleken met de kans op een invasieve test in verschillende scenario's met een combinatietest (CT) en/of NIPT.

	CT 1 op 200 geen NIPT	CT 1 op 200 en NIPT	CT 1 op 300 en NIPT	CT 1 op 500 en NIPT	Geen CT, direct NIPT
CT: Trisomie 21 (sensitiviteit)	170 (85%)	170 (85%)	180(90%)	194(97%)	n.v.t.
CT: foutpositief (percentage)	3.393 (3,4%)	3.393 (3,4%)	5.489 (5,5%)	9.980 (10%)	n.v.t.
NIPT (na CT): Trisomie 21	n.v.t.	169	179	193	199
NIPT: aantal foutpositief	n.v.t.	10	16	30	299
Aantal invasieve tests	3.563	179	195	223	498
PVW	5%	94%	92%	87%	40%
Detectie : miskraam[a]	10:1	189:1	184:1	173:1	80:1
Invasieve tests t.o.v. nu	0	-3214	-3198	-3170	-2895
Trisomie 21 t.o.v. nu	0	-1	+9	+23	+29

[a] Detectie-miskraamverhouding: het aantal gedetecteerde gevallen trisomie 21 op één miskraam, als de kans op iatrogenen miskraam 0,5 procent is.

* Als voorbeeld worden alleen de gegevens van trisomie 21 gebruikt, omdat deze het best zijn onderbouwd.

Het eerste scenario beschrijft, zoals nu, direct een invasieve test bij een positieve uitslag van de combinatietest met een grenswaarde van 1 op 200. In dat geval zullen 170 van de 200 gevallen van trisomie 21 (sensitiviteit 85 procent) gevonden worden en daarvoor moeten 3.393 vrouwen een invasieve test ondergaan. In het tweede scenario wordt, zoals in de aanvraag, na een positieve combinatietest met een grenswaarde van 1 op 200 eerst NIPT gedaan. Ten opzichte van het eerste scenario hoeven er dan bijna geen invasieve tests meer te worden gedaan (179; 5,3 procent van het huidige scenario), maar wordt er wel 1 geval van trisomie 21 minder opgespoord (0,5 procent). Het derde en vierde scenario zijn ook scenario's met NIPT maar dan na een positieve combinatietest met respectievelijk een grenswaarde van 1 op 300 en 1 op 500. Dat leidt tot meer invasieve tests ten opzichte van het tweede scenario. Namelijk in totaal respectievelijk 196 en 223 keer (5,8 procent en 6,6 procent van het huidige scenario). In scenario drie en vier worden wel respectievelijk 9 en 23 extra gevallen van trisomie 21 opgespoord ten opzichte van het eerste scenario. Deze scenario's hebben daarmee een cumulatieve sensitiviteit (combinatietest en NIPT opgeteld) van 89,6 procent en 96,5 procent. In het laatste scenario wordt er direct een NIPT gedaan zonder eerst een combinatietest. Dan zouden er 29 meer gevallen van trisomie 21 worden gevonden (sensitiviteit 99,5 procent).

In het bijzonder valt op dat de PVW vrij snel afneemt over de scenario's met NIPT. In het eerste scenario is de PVW van NIPT 94 procent, maar in het vierde scenario met direct NIPT is de PVW nog maar 40 procent. In het vierde scenario zal er van elke 100 zwangeren met een positieve NIPT er bij slechts 40 inderdaad sprake zijn van een zwangerschap met trisomie 21. Tot slot wijst de commissie op het aantal foutnegatieven en de detectie-miskraamverhouding als belangrijke maten voor de nut-risicoverhouding van trisomiescreening. Door de invoering van NIPT neemt die verhouding in elk scenario sterk toe ten opzichte van de huidige situatie. Ook in het vierde scenario met direct NIPT is de detectie-miskraamverhouding substantieel hoger dan in de huidige screening en naar verwachting worden er dan nauwelijks nog gevallen van trisomie 21 gemist. In de scenario's met NIPT na een positieve combinatietest is de detectie-miskraamverhouding ruim twee keer zo hoog als bij direct NIPT, wel worden dan wat meer gevallen van trisomie gemist (tussen de 6 en 30 gevallen per 100.000).

Conclusie

De commissie concludeert dat voldoende vaststaat dat NIPT in de huidige prenatale screening van vrouwen met een verhoogd risico op trisomie (21, 13 en 18) na een combinatietest met een grenswaarde van 1 op 200 toegevoegde waarde

heeft. Een zwangere met een negatieve NIPT kan vrijwel zeker zijn dat zij geen kind met trisomie zal krijgen. Een zwangere met een positieve NIPT moet, om zeker te zijn over de uitslag, nog wel een invasieve test ondergaan. Dat is in ieder geval nodig voor vrouwen die overwegen om de zwangerschap af te breken. Ten opzichte van de huidige screening is met NIPT veel minder vaak een invasieve test nodig en dat wordt weerspiegeld in een duidelijk hogere detectie-miskraam-verhouding.

Daarmee is de rationale voor proefimplementatie van NIPT als vervolgscreening na de combinatietest in de prenatale screening op trisomie (21) voor de commissie voldoende onderbouwd. In overeenstemming met de aanvraag, vindt de commissie het verstandig van de aanvrager om combinatietest en de grenswaarde van 1 op 200 voor de combinatietest te handhaven. Een lagere grenswaarde lijkt potentieel van toegevoegde waarde te kunnen zijn, maar zou nu leiden tot meer vraag naar NIPT en de capaciteit voor NIPT moet eerst worden opgeschaald. Daarbij is belangrijk dat eerst moet worden vastgesteld in hoeverre de in de literatuur geschatte werkzaamheid van NIPT ook effectief in de praktijk in Nederland wordt gerealiseerd, voordat er naar andere scenario's wordt gekeken.

Hoewel de sensitiviteit en de specificiteit theoretisch onafhankelijk zijn van de prevalentie van een aandoening, hoeft dit in de praktijk niet altijd helemaal het geval te zijn. In screening kunnen relatief kleine afwijkingen in de sensitiviteit en de specificiteit relatief grote gevolgen hebben voor de PVW en NVW. Daarbij wordt er in de literatuur bij de bepaling van de sensitiviteit en specificiteit als maat voor de werkzaamheid geen rekening mee gehouden dat NIPT niet altijd slaagt. Daar komt de commissie hierna op terug.

Hierna beoordeelt de commissie de wetenschappelijke deugdelijkheid van de onderzoeksvragen in de aanvraag. De commissie gaat in op de sensitiviteit en de specificiteit van NIPT als vervolgscreening in de praktijk in Nederland gedurende één jaar proefimplementatie. Daarnaast gaat zij in op de mogelijkheid dat NIPT niet lukt of niet kan. En tot slot gaat zij in op het onderzoeksdoel van de aanvrager over de deelname aan trisomiescreening in het algemeen en van NIPT als vervolgscreening in het bijzonder en de keuzes die deelname aan trisomiescreening (met of zonder NIPT) beïnvloeden.

2.1.3 *Wat is de effectiviteit van NIPT?*

Dat NIPT werkzaam is, wil nog niet zeggen hoe effectief het precies zal blijken te zijn in de praktijk. Door verschillende aan de praktijk gerelateerde omstandig-

heden zou de effectiviteit wat lager kunnen uitpakken en kleine afwijkingen in de sensitiviteit en specificiteit kunnen vrij grote gevolgen hebben. Tot nog toe komen de resultaten uit een eerste publicatie over NIPT in de praktijk redelijk overeen met de studies over de werkzaamheid van NIPT.[38] In een door een testfabrikant geschreven publicatie van proefimplementatie in de Verenigde Staten zijn 5.974 NIPT's gedaan. In 2,4 procent van de geplande tests kon de test niet worden gedaan, in ruim 71 procent had dat een administratieve reden en in 29 procent een technische reden. In 170 gevallen (bijna drie procent) kon chromosoom 21, 13 of 18 niet worden geclassificeerd binnen de testduur. In totaal werden 240 gevallen van trisomie gevonden (4,0 procent), 155 trisomie 21, 66 trisomie 18 en 19 trisomie 13. Ten tijde van publicatie was van ongeveer de helft van de zwangerschappen de uitkomst bekend en daarom kan onmogelijk een verantwoorde schatting worden gemaakt van de sensitiviteit en specificiteit. Wel worden in het artikel de praktijkgegevens vergeleken met een werkzaamheidstudie (MELISSA) van hetzelfde laboratorium en de gegevens lijken goed overeen te komen.[26]

Gedurende proefimplementatie zal moeten blijken hoe effectief NIPT als vervolgscreening in Nederland is. Maar, hoe lang moet proefimplementatie met NIPT duren, voordat er voldoende resultaten zijn voor betrouwbare effectiviteitsschattingen? Daarvoor is van belang, hoeveel NIPT's per jaar zullen worden gedaan. De kans bestaat dat de vraag naar trisomiescreening hoger zal zijn dan nu, als NIPT tot de mogelijkheden behoort. Of dat zo is, is nog onzeker en in ieder geval is onduidelijk in hoeverre de vraag toeneemt. De commissie gaat daarom hierna uit van de huidige situatie, omdat dit voor de effectiviteitschattingen het minimale scenario beschrijft.

In 2010 werden er in Nederland 6.523 invasieve tests gedaan (tabel 1). Daarvan waren 1.645 op basis van een echografie; die zwangeren krijgen in het voorstel geen NIPT aangeboden. Iets meer dan de helft van het totaal, 3.326, betrof direct invasieve tests (zonder voorafgaande combinatietest) bij vrouwen van 36 jaar en ouder. Als – conform dit advies – deze zwangeren van 36 jaar en ouder allemaal eerst een combinatietest hadden laten doen, zouden daarvan naar verwachting* 152 tot 189 zwangeren een positieve combinatietest hebben. Daar gaat nog een onbekend aantal zwangerschappen met een verdikte nekplooi vanaf, die immers een invasieve test krijgen. Als we aannemen dat al deze vrouwen van 36 jaar en ouder met verhoogd risico NIPT willen en zij allemaal na een positieve NIPT een invasieve test willen, dan zullen gedurende een jaar tussen de 1.706 en

* Op basis van een sensitiviteit van 85 tot 95 procent en een specificiteit van 93 tot 97 procent van de combinatietest (grenswaarde 1 op 200) en een prevalentie van trisomie 21 van 1 op 56.

1.843 NIPT's worden gedaan, nog 197 tot 204 invasieve tests nodig zijn na een positieve NIPT en 156 tot 161 gevallen van trisomie 21 worden gevonden*.

Hoeveel minder effectief mag NIPT als vervolgscreening in de praktijk blijken te zijn, dan de werkzaamheid in de literatuur belooft? Een lagere PVW leidt wel tot een wat lagere, dus ongunstigere, detectie-miskraamverhouding, maar die is in alle scenario's met NIPT (na een positieve combinatietest) veel gunstiger dan met alleen de combinatietest zonder NIPT. Daarbij kan een zwangere met een positieve NIPT de uitslag nog laten verifiëren met een invasieve test. Op basis van de NVW moet redelijkerwijs kunnen worden uitgesloten dat er toch sprake is van een trisomiezwangerschap (foutnegatief), want de zwangere met een negatieve NIPT wordt dan immers ten onrechte gerustgesteld. Daarom ging de commissie er in het voorgestelde scenario van NIPT als vervolgscreening na een positieve combinatietest vanuit dat een lagere NVW van NIPT (na een positieve combinatietest) ongunstiger is dan een lagere PVW. De NVW is afhankelijk van de sensitiviteit van NIPT in de proefimplementatie. Hoe laag mag de sensitiviteit dan minimaal zijn? Die vraag is niet eenvoudig te beantwoorden.

In de huidige situatie voor de gemiddelde zwangere in Nederland is de kans op een trisomiezwangerschap na een negatieve combinatietest (foutnegatieve uitslag) gemiddeld ongeveer 1 op 3.000. Dat is gemiddeld, maar voor een zwangere met een kansschatting van 1 op 201 is de kans op een foutnegatieve uitslag feitelijk 1 op 201. De kans op een foutnegatieve NIPT na een positieve combinatietest moet volgens de commissie niet veel hoger zijn dan 1 op 3.000. Met een sensitiviteit van 99,5 procent van NIPT is die kans inderdaad kleiner dan 1 op 3.000. Maar als de sensitiviteit van NIPT in de praktijk slechts 98 procent is (de laagste sensitiviteit in de studies over de werkzaamheid was 98,6 procent voor trisomie 21), dan is de kans op een foutnegatieve NIPT ongeveer 1 op 1.000. Dat wil zeggen drie keer zo hoog als na een negatieve combinatietest. Dat vindt de commissie een ondergrens.

Als de sensitiviteit van NIPT, zoals in de literatuur, ook in de praktijk 99,5 procent is, dan is met de hiervoor gegeven minimale getallen (1.696 NIPT's en 156 gevallen van trisomie 21) het 95%-betrouwbaarheidsinterval voor de sensitiviteit tussen de 98,4 en 100 procent. Dit betekent dat de kans kleiner is dan vijf procent dat er in het eerst jaar na implementatie van NIPT in Nederland een sensitiviteit wordt gemeten van 98 procent of lager, terwijl de gemiddelde sensitiviteit over de jaren daarna toch 99,5 procent zal blijken te zijn. In dat geval zouden er in het eerste jaar met NIPT ongeveer twee tot drie gevallen van trisomie 21 worden gemist. Zijn dat er meer, dan is het aannemelijk dat de sensitiviteit in de

* Op basis van de gegevens uit tabel 1.

praktijk daadwerkelijk lager is dan 99,5 procent. Als de sensitiviteit tijdens het eerste jaar van de proefimplementatie inderdaad 98 procent is (of nog iets lager), dan is het 95%-betrouwbaarheidsinterval 97 tot 100 procent. De door de aanvrager verwachte sensitiviteit van 99,5 procent valt binnen dat interval. Daarom is een gemeten sensitiviteit van 98 procent of lager nog niet direct aanleiding om te stoppen met NIPT als vervolgscreening na de combinatietest, maar wel aanleiding om dit te heroverwegen.

De sensitiviteit van prenatale screening kan alleen worden geschat door over alle zwangerschappen informatie te verkrijgen over de uitkomst: wel of geen trisomie (21). Omdat een negatieve NIPT geen aanleiding geeft tot vervolgscreening en dit in een jaar ongeveer 1.500 zwangerschappen betreft, zal het langer duren dan een jaar om die informatie compleet te verkrijgen. NIPT vindt plaats na de uitslag van de combinatietest die tussen de elfde en veertiende week plaatsvindt en de uitslag duurt dan nog twee tot drie weken. De totale zwangerschapsduur van een voldragen zwangerschap varieert van 37 tot 42 weken en dus duurt het na de uitslag van NIPT nog maximaal 29 weken tot de geboorte. Daarna moet de vrouw om informatie worden gevraagd en die informatie moet worden verwerkt. Al met al concludeert de commissie dat één jaar proefimplementatie van NIPT voldoet voor een eerste evaluatie van de effectiviteit van NIPT in de praktijk, maar dat het een kleine twee jaar zal duren voordat er voldoende gegevens zijn voor die eerste evaluatie.

2.1.4 *Wat als NIPT niet lukt of niet kan?*

Er zijn verschillende redenen waarom NIPT soms niet lukt. Als een test heel goede testkenmerken heeft, maar bij vrij veel vrouwen niet lukt, dan doet dit afbreuk aan de praktische waarde ervan. Feitelijk is dat bij NIPT lang zo geweest: er was aanvankelijk geen goede methode om het DNA van de foetus in het bloed van de zwangere vrouw te vinden. Nu lukt dat met de zogenoemde *massive parallel sequencing* van celvrij DNA wel goed, maar er kan nog steeds van alles misgaan.[38] Zonder zogenoemd administratieve oorzaken mee te rekenen, mislukt toch bij de beste methoden en ook bij zorgvuldig werken de test nog steeds in ongeveer 0,7 procent van de gevallen. Een mislukte test kan opnieuw worden gedaan, maar dat is wel belastend voor de vrouw. Bovendien is niet gegarandeerd dat het dan wel lukt. Hierover zijn weinig praktijkgegevens bekend, omdat in de meeste onderzoeken de test niet opnieuw werd gedaan of dat hierover niet is gerapporteerd.

Wat kan er misgaan? Er kan technisch falen optreden of verschillen in eigenschappen van zwangere vrouwen kunnen de oorzaak zijn dat de test bij de ene

vrouw wel lukt en bij de andere niet. De ene methode is gevoeliger voor technisch falen dan de andere en ook kan technisch falen optreden als er onzorgvuldig wordt gewerkt. Een deel van de wat mindere testeigenschappen van NIPT voor trisomie 13 en 18 kan verklaard worden doordat de techniek voor die trisomieën lastiger is dan voor trisomie 21. Dit komt deels doordat trisomie 13 en 18 minder vaak voorkomen; technisch falen kan afnemen door meer ervaring met NIPT. Zo kan en zal de test langzamerhand geoptimaliseerd worden. Daar zijn ook al aanwijzingen voor.[23]

Falen kan zoals gezegd ook optreden door verschillen in eigenschappen van vrouwen onderling. Mogelijk zijn die factoren niet of lastiger te beïnvloeden dan technisch falen. Het merendeel van het DNA in het bloed van de zwangere vrouw is van haarzelf. Om NIPT te laten slagen moet een voldoende groot deel van het totale circulerende DNA van de foetus zijn: de foetale fractie. Bij voorkeur moet de foetale fractie tien procent zijn of hoger en in ieder geval hoger dan vier procent. Is de foetale fractie lager dan vier procent, dan is er geen uitslag. Is de fractie tussen de vier en tien procent, dan kost het meer moeite om een uitslag te verkrijgen, maar lukt het waarschijnlijk veelal nog wel.

In het begin van de zwangerschap is er nog weinig DNA van de foetus, maar dat neemt gedurende de eerste weken snel toe. Als NIPT te vroeg wordt gedaan, is de kans dus groter dat NIPT niet lukt. Dat lijkt eenvoudig te voorkomen door niet te vroeg te testen en in de meeste gevallen zal dat ook zo zijn. Tegen de tijd dat de meeste vrouwen namelijk voor het eerst bij de verloskundige komen, is de foetale fractie veelal al hoog genoeg. Maar er kunnen redenen zijn waardoor dit nog niet het geval is. Er kan bijvoorbeeld in het bloed relatief veel DNA van de zwangere vrouw circuleren, waardoor de foetale fractie lager blijft. Het kan ook zijn dat haar bloedvolume groter is dan gemiddeld, waardoor het aanwezige DNA wordt verdund en er in totaal te weinig DNA zit in het bloed.

In de literatuur mislukt gemiddeld drie procent van NIPT's, met een range van 0,7 tot 6,5 procent.[24] De gegevens over mislukte tests zijn nog te beperkt voor een betrouwbare analyse van dit percentage. Zo zal in sommige studies een deel van de vrouwen mogelijk te vroeg zijn getest. Vooralsnog blijkt alleen een hoog lichaamsgewicht van de zwangere vrouw in de literatuur een onafhankelijke risicofactor voor het falen van NIPT.[39,40] Bij een hoog lichaamsgewicht kunnen beide genoemde redenen een rol spelen: een zwaardere vrouw heeft een groter bloedvolume en door apoptose (celdood) van vetcellen circuleert er meer van haar eigen DNA in haar bloed. Schattingen over falende NIPT's door een hoog lichaamsgewicht lopen uiteen van een paar procent tot zelfs meer dan twintig procent. Het is onduidelijk waardoor die range kan worden verklaard. Mogelijk werd niet in elke studie dezelfde definitie voor een hoog lichaamsgewicht

gebruikt, werd niet of onvoldoende gecorrigeerd voor technisch falen, of was er verschil in zwangerschapsduur.

In de literatuur wordt ook een Afrikaanse afstamming beschreven als onafhankelijke risicofactor voor een lagere foetale fractie. De kans bestaat dat er meer risicogroepen op basis van andere risicofactoren zijn. Mogelijk zijn die factoren nog niet geïdentificeerd, omdat ze in omvang kleiner zijn dan het aantal vrouwen met een hoog lichaamsgewicht of met een Afrikaanse afstamming, of daarmee gedeeltelijk overlappen.

De commissie vindt dat de aanvrager in de registratie en wetenschappelijke evaluatie van prenatale screening rekening kan houden, met verschillende redenen van falen van NIPT. Zo kunnen gezondheidsaspecten van zwangeren worden geregistreerd met de focus op factoren die het bloedvolume kunnen verhogen en die kunnen leiden tot meer circulerend maternaal DNA. De commissie vindt dat de aanvrager moet registreren hoe vaak problemen met de foetale fractie vóórkomen; wat er is gedaan om tot een uitslag te komen; hoe vaak dat niet lukte; welke (gezondheids)aspecten hierbij mogelijk een rol hebben gespeeld; welke impact dit heeft op de zwangere en wat voor haar de gevolgen zijn: nog een keer NIPT, toch direct invasief testen of afzien van verdere screening. Via een dergelijke registratie kan uiteindelijk meer inzicht worden verkregen in de frequentie van falen en de redenen voor falen van NIPT. Daarnaast kan worden bestudeerd hoe (verdere) maatregelen getroffen kunnen worden om falen van NIPT te voorkómen.

NIPT is niet geschikt voor elke zwangere

Los van de problematiek dat NIPT soms niet lukt, is er ook de problematiek dat NIPT niet voor alle zwangeren geschikt is. Dat geldt voornamelijk bij meerlingzwangerschappen. Hoewel ook hierin NIPT zich verder ontwikkelt, is NIPT nog onvoldoende geschikt voor gebruik bij meerlingzwangerschappen en die worden in de aanvraag dan ook uitgesloten van deelname.[41]

Eerder heeft de commissie al beschreven dat NIPT niet aan de orde is als tijdens de echoscopie een verdikte nekplooi (3,5 mm of meer) wordt gezien bij de foetus. Dan kan er ook sprake zijn van andere afwijkingen die met NIPT niet kunnen worden vastgesteld. Die vrouwen krijgen aanvullende counseling en aanvullend onderzoek aangeboden, maar geen NIPT.

Mozaïcisme

Het komt voor dat er in het DNA van de foetus wel trisomie wordt aangetroffen, terwijl de foetus geen trisomie heeft (foutpositief). Dat kan gebeuren als er cellen in de placenta zijn met trisomie en dit wordt *confined placental mosaicism* genoemd, of te wel mozaïcisme dat beperkt blijft tot de placenta. Zowel NIPT als de vlokkentest kan in zeldzame gevallen leiden tot dergelijke foutpositieve uitslagen. Bij de vlokkentest kan in zeldzame gevallen nog een andere vorm van (schijnbaar) mozaïcisme optreden als de celkweek van een foetus met trisomie gecontamineerd wordt met cellen van de zwangere vrouw. Dit kan dan leiden tot foutnegatieve uitslagen.[42] Samen kunnen deze twee vormen extra-embryonaal mozaïcisme worden genoemd in tegenstelling tot intra-embryonaal mozaïcisme, waarbij slechts een deel van de cellen van de foetus een extra chromosoom heeft. In Amerikaans onderzoek kwam dit voor bij 0,15 procent van 62.865 chromosoomonderzoeken van vruchtwaterpuncties.[42] Wat de gezondheidsgevolgen zijn van intra-embryonaal mozaïcisme voor het aanstaande kind, is dan nog onmogelijk te voorspellen.

Zijn er aanwijzingen voor mozaïcisme, dan kan een vruchtwaterpunctie uitsluitsel geven, want daarin circuleert vrijwel geen materiaal van de placenta.

Conclusie

Volgens de commissie zal er in de prenatale screening en dus ook in de informatievoorziening rekening mee gehouden moeten worden dat de test kan mislukken of niet geschikt kan zijn voor de zwangere. De aanvrager moet registreren en onderzoeken: hoe vaak dit voorkomt, welke vrouwen met welke gezondheidsaspecten (zoals een hoog lichaamsgeweicht) meer risico lopen op een falende NIPT en wat er gedaan kan worden als dit gebeurt (soms opnieuw NIPT en anders afzien van verdere screening of een invasieve test laten doen).

Dit vraagstuk kan niet worden opgelost binnen één jaar implementatie. Het zal jaren van registratie en evaluatie vergen om hier voldoende gegevens over te verkrijgen. De commissie adviseert daarom om dit onderdeel te maken van continue veiligheids- en kwaliteitsmonitoring, waarmee de aanvrager in overleg met RIVM-CvB direct een start kan maken.

2.1.5 *Wat is de doelmatigheid van prenatale screening met NIPT?*

De commissie keek op verzoek van de minister globaal naar de kosteneffectiviteit van prenatale screening met NIPT in de implementatiefase. In de WBO is

doelmatigheid van (een nieuwe interventie in) een bevolkingsonderzoek geen criterium. De commissie stelt vast dat, hoewel niet kan worden vereist dat de aanvrager een kosteneffectiviteitsstudie doet, dit wel gewenst is binnen een implementatiestudie. In kosteneffectiviteitsstudies wordt het effect van een interventie ten opzichte van alternatieven gerelateerd aan de kosten, met de achterliggende vraag: wat voegt NIPT toe aan de bestaande prenatale screening en tegen welke kosten? Kortom: geeft NIPT waar voor het geld? Dus in ieder geval moet bekend zijn wat de kosten zijn van NIPT (en die kunnen behoorlijk verschillen tussen tests) en welk effect de screening beoogt te bereiken.

Prenatale screening heeft tot doel om handelingsopties te bieden aan de zwangere door haar informatie te verschaffen over trisomie (21, 13 of 18) van de foetus. Het is volgens de commissie (nu) niet uitvoerbaar, om dit doel direct te vertalen in een effectmaat voor doelmatigheid. Er is de commissie geen valide instrument bekend om zinvolle reproductieve handelingsopties te meten en het ontwikkelen van een dergelijk instrument voor dit doel lijkt niet efficiënt. Immers, wat is (in termen van doelmatigheid) een eenheid zinvolle handelingsopties en wat mag een extra eenheid dan kosten? Er zijn geen referentiewaarden voor beschikbaar, zoals wel het geval is bij de effectmaat QALY – een voor kwaliteit gecorrigeerd levensjaar.

Welke effectmaat is wel bruikbaar in en beschikbaar voor een kosteneffectiviteitsstudie? Vaak wordt het effect uitgedrukt in gezondheidswinst en dan meestal in (voor kwaliteit gecorrigeerde) gewonnen levensjaren. Dat is hier niet het primaire doel. In prenatale screening wordt veelal detectie van trisomie 21, of van trisomie 21, 13 en 18 samen, als effectmaat gebruikt in doelmatigheidsstudies.[43-45]

Maar er zijn meer (bijkomende) effecten en kosten die in prenatale screening van belang kunnen zijn. Een passende benadering zou mogelijk de methode van het netto nut (*net benefit*) kunnen zijn, dat een maat geeft aan de waarde van risicoclassificatie.[46] Deze nettonutmethode sluit aan bij de utiliteit, die als wegingsfactor in de QALY wordt gebruikt.[47,48] Bij de nettonutmethode bepaalt de context het relatieve gewicht van terechte en onterechte positieve en negatieve classificaties, omdat terechtpositieven immers betere informatie krijgen voor hun keuzes en handelingsopties dan foutpositieven en foutnegatieven die alleen lasten en risico's krijgen zonder nut. De nut-risicoverhouding tussen de gevolgen van enerzijds terechtpositief en terechtnegatief en anderzijds foutpositief en foutnegatief bepaalt dan het toegekende gewicht. Als NIPT als vervolgscreening zoals verwacht per saldo een betere risicoclassificatie geeft, uit zich dat in netto nut voor NIPT. Wel bepaalt de wijze waarop de wegingsfactor wordt gemeten, of deze geschikt kan worden gemaakt als effectmaat in een doelmatigheidsanalyse.

Budgetanalyse

Naast doelmatigheid is ook van belang wat de budgetimpact is van prenatale screening nu en met de implementatie van NIPT als vervolgscreening. Daarbij is het van belang te bedenken dat deelname aan prenatale screening in Nederland 22 procent was in 2010 voor zwangeren jonger dan 36 en voor zwangeren van 36 jaar en ouder 67 procent (tabel 1)*. Het geringere deelnamecijfer van de vrouwen met een leeftijd jonger dan 36 jaar laat zich deels verklaren, doordat de combinatietest dan zelf moet worden betaald (150 euro). Invasief vervolgonderzoek wordt wel vergoed, maar lang niet alle zwangeren met een positieve combinatietest laten dat onderzoek doen (46 procent; tabel 1).[49,50] Het miskraamrisico van een invasieve test kan hierbij een rol spelen.[51] Het is niet uitgesloten dat de deelname aan trisomiescreening met NIPT toeneemt. In recente literatuur over deelname aan NIPT liep de deelname uiteen van 27 procent tot 40 procent.[52-54] Dat zijn voorlopige cijfers en de deelname is afhankelijk van de opzet screening, financiering en sociaal-culturele achtergrond. Het is dus nog steeds moeilijk te voorspellen hoe dat in Nederland zal uitpakken. Als de deelname toe zou nemen, dan zou NIPT in relatieve zin kunnen leiden tot een kostenbesparing door minder invasieve tests en minder complicaties als gevolg van invasieve tests, terwijl in absolute zin de screeningskosten stijgen door een toename in de vraag naar trisomiescreening.

Conclusie

Binnen de WBO is een studie naar doelmatigheid van een bevolkingsonderzoek met een nieuwe interventie, zoals NIPT, niet vereist. Het kan dus ook niet van de aanvrager worden geëist om een doelmatigheidsanalyse te doen. Toch vindt de commissie het belangrijk dat doelmatigheid van prenatale screening als onderdeel van een implementatiestudie wordt onderzocht. Daarvoor is in ieder geval kennis over de kostprijs van NIPT noodzakelijk. Daarnaast moet duidelijk zijn welk effect wordt beoogd met trisomiescreening. Zij denkt niet dat het (op korte termijn) mogelijk is om het primaire doel van prenatale screening, zinvolle reproductieve handelingsopties, als effectmaat in een kosteneffectiviteitsstudie te gebruiken. De commissie attendeert de aanvrager op een methode (nettonutmethode), die wellicht, relatief eenvoudig, mogelijkheden biedt voor een doelmatigheidsanalyse in de onderzoeksaanvraag.

* 56 procent nam deel aan de combinatietest en 11 procent liet direct een invasieve test doen.

Het is volgens de commissie niet onaannemelijk dat NIPT als vervolgscreening binnen trisomiescreening kan leiden tot een kostenbesparing. Anderzijds is onduidelijk of de totale kosten van prenatale screening toenemen, gelijk blijven of afnemen. Dat rechtvaardigt mede het belang van een doelmatigheidsanalyse binnen de implementatiestudie. De implementatiestudie zal moeten uitwijzen of, zoals de aanvrager verwacht, de deelname aan prenatale screening zal toenemen als met NIPT als vervolgscreening de kans op een invasieve test, en dus de complicaties daarvan, zeer klein zal worden.

2.1.6 Onderzoek naar de keuzen van zwangeren

Gedurende de proefimplementatie kunnen zwangeren met een positieve combinatietest, die verder onderzoek willen, kiezen of zij, zoals nu in de trisomiescreening, een invasieve test willen of eerst NIPT. Als NIPT positief is hebben zij de keuze om wel of niet een invasieve test te laten doen. In de proefimplementatieperiode waarin NIPT of invasieve test nog een keuze is (vanwege de achtergrond van wetenschappelijk onderzoek), wil de aanvrager evalueren hoeveel vrouwen vervolgscreening met NIPT verkiezen en na een positieve NIPT vervolgdiagnostiek met een invasieve test. Met vragenlijsten wil hij evalueren op grond waarvan welke vrouwen welke keuzes maken. Tot nog toe is dat alleen gedaan in studies waarbij vrouwen hypothetische keuzes kregen voorgelegd en de aanvrager wil dat nu in de screeningspraktijk onderzoeken.[51,55]

De commissie vindt deze onderzoeksvragen van belang voor de evaluatie van de prenatale screening, omdat het primaire doel ervan immers is om zwangeren keuzevrijheid en handelingsopties te bieden. Zij constateert dat de vragenlijsten geen gevalideerde instrumenten betreffen. Het is dan ook niet zeker of met deze vragenlijsten inderdaad (alle) keuzes en verwachtingen van zwangeren over prenatale screening valide onderzocht kunnen worden. De commissie verwacht echter wel dat met dit onderzoek een positieve bijdrage geleverd kan worden aan de kennis hierover; de aantallen vrouwen die deelnemen aan trisomiescreening en (na een positieve combinatietest) NIPT als vervolgscreening zijn gedurende de onderzoeksduur ruim voldoende om een goed beeld te kunnen krijgen.

In de tweede vragenlijst in dit onderzoek, die veelal wordt ingevuld na de NIPT-uitslag, worden ook vragen gesteld over de tevredenheid van de vrouw met NIPT. Hiermee kan volgens de commissie ook worden bestudeerd wat een onverhoopt falende NIPT voor de vrouw betekent en wat het betekent als NIPT niet mogelijk is (bijvoorbeeld door een meerlingzwangerschap). Dit kan helpen om beleid te ontwikkelen voor aanpassingen in de informatievoorziening over de omgang met deze problematiek in de prenatale screening en in de nazorg.

De commissie constateert dat de aanvrager alleen zwangeren met een positieve combinatietest bevraagt. Er wordt dan geen informatie verkregen (1) over vrouwen die niet willen deelnemen ondanks de mogelijkheid van NIPT en ook niet over (2) de keuzes die vrouwen met een negatieve combinatietest hebben gemaakt. De commissie vindt dat de aanvrager daar een kans laat liggen. Immers iedere vrouw die wordt gevraagd prenatale screening in overweging te nemen, maakt haar afwegingen over prenatale screening. Het kan net zo waardevol zijn of misschien wel waardevoller om te weten waarom een vrouw geen prenatale screening verkiest ondanks NIPT, dan dat zij wel prenatale screening verkiest al dan niet vanwege NIPT. De WBO vereist dit niet, maar de commissie wil de aanvrager wel aanbevelen om een dergelijke uitbreiding van de vragenlijststudie in overweging te nemen. Uit de communicatie met de aanvrager weet zij dat de aanvrager hier welwillend tegenover staat, maar dat dit mede afhankelijk is van de financiële middelen voor dit onderzoek.

2.1.7 *Conclusie*

De commissie oordeelt positief over de wetenschappelijke deugdelijkheid en de nut-risicoverhouding van trisomiescreening met NIPT als vervolgscreening na een positieve combinatietest. Zij oordeelt dat een leeftijdsgrens van 36 jaar en ouder geen goede risicofactor is – integendeel, ook deze groep vrouwen heeft baat bij de combinatietest als primaire screeningstest.

NIPT als primaire screeningstest is vooralsnog niet aan de orde, eerst moeten nog een aantal vragen worden beantwoord. Een van die vragen ligt ook ten grondslag aan de vergunningaanvraag: hoe effectief is NIPT bij vrouwen met een verhoogd risico precies na een positieve combinatietest? De commissie doet een aanbeveling voor een minimale effectiviteit van NIPT, waarbij volgens haar de sensitiviteit van NIPT leidend zou moeten zijn. Als een sensitiviteit van 98 procent of minder wordt gemeten, dan zou dit aanleiding moeten zijn om de effectiviteit van NIPT als vervolgscreening opnieuw te evalueren. Dit omdat dan mogelijk onevenredig veel vrouwen met een positieve combinatietest door een foutnegatieve NIPT ten onrechte gerust zouden worden gesteld.

De commissie vindt dat de aanvrager goed moet monitoren en registreren bij welke vrouwen NIPT niet lukt. Hierbij moet in ieder geval lichaamsgewicht als risicofactor worden meegenomen, maar daarnaast kunnen andere gezondheidsaspecten worden bestudeerd die het bloedvolume of het aandeel maternaal DNA zouden kunnen verhogen.

In het onderzoek over geïnformeerde keuze kan worden bestudeerd wat een mislukte NIPT voor de vrouw betekent, wat het betekent als NIPT niet mogelijk

is (door een meerlingzwangerschap) en hoe hiermee kan worden omgegaan in de informatie en de nazorg.

De commissie beveelt de aanvrager aan het vragenlijstonderzoek uit te breiden naar alle fases van prenatale screening, en dit niet te beperken tot vrouwen met een positieve combinatietest. Dan kan ook waardevolle informatie worden verkregen over de achtergronden van de gemaakte keuzes door vrouwen die ondanks de mogelijkheid van NIPT geen trisomiescreening wensen en door vrouwen met een negatieve combinatietest.

Doelmatigheid is geen criterium in de WBO, maar de commissie vindt het van belang dat doelmatigheid wel wordt bestudeerd. Zij realiseert zich dat dit van veel meer factoren afhankelijk is dan van NIPT alleen. Een complete doelmatigheidsstudie van prenatale screening valt daarom buiten de reikwijdte van deze aanvraag, maar de implementatiefase biedt wel unieke kansen om belangrijke doelmatigheidsgegevens te verzamelen. Daar geeft de commissie een enkele aanwijzing voor. Zij beveelt de minister aan om onderzoek te laten doen naar de doelmatigheid van prenatale screening als geheel, niet alleen beperkt tot NIPT als vervolgscreening na een positieve combinatietest. Daarnaast kan volgens de commissie ook een budgetanalyse van belang zijn, omdat met NIPT als vervolgscreening de deelname aan trisomiescreening zou kunnen veranderen.

2.2 Overeenstemming met de wettelijke regels van medisch handelen

Het vereiste dat in deze paragraaf aan de orde komt heeft betrekking op regels die in diverse wetten, niet alleen de WBO, te vinden zijn. De commissie richt zich in deze paragraaf op: de organisatie en de kwaliteit van de prenatale screening; de schriftelijke informatievoorziening en de counseling; de mogelijkheid om te klagen; en de toestemmingsprocedure voor deelname aan onderzoek.

2.2.1 De organisatie en de kwaliteitscontrole van het programma

Het is wetenschappelijk aannemelijk en wordt vrij algemeen erkend dat kwalitatief goed georganiseerde screening (kosten)effectiever is en leidt tot minder gezondheidsrisico’s en -schade dan opportunistische screening*.[56-60] De kwaliteit van de uitvoering is van belang om de gewenste effecten te maximaliseren en de ongewenste effecten te minimaliseren. Alle onderdelen van prenatale screening moeten zorgvuldig worden gemonitord. Tijdige innovatie op basis van evaluatie

* Opportunistische screening betekent screening die wordt overgelaten aan individuele initiatieven en dus niet landelijk is georganiseerd met een kwaliteitsborgingsysteem.

van de screening en van nieuwe ontwikkelingen is belangrijk om de kwaliteit te onderhouden en verder te ontwikkelen. De vergunningaanvraag voor NIPT als vervolgscreening als onderdeel van de prenatale screening past in deze visie.

Capaciteit voor NIPT

Om opportunistische screening tegen te gaan, moet er vanaf het begin voor worden gewaakt dat de capaciteit voor NIPT voldoende is. De commissie vindt het namelijk niet aanvaardbaar als, door gebrek aan capaciteit, een deel van de NIPT's van daarvoor in aanmerking komende vrouwen niet kan worden uitgevoerd of zelfs in het buitenland zou plaatsvinden. In het buitenland is de kwaliteit en de organisatie niet goed te organiseren en dat zou tot onnodige risico's leiden voor de vrouw en gepaard gaan met extra onrust en ongemak. Het is dus zaak dat de aanvrager gebrek aan capaciteit voorkomt. Hiervoor zal hij in overleg met het RIVM-CvB moeten anticiperen op een mogelijke toename in de vraag naar trisomiescreening, wanneer NIPT als vervolgscreening tot de mogelijkheden behoort.

Een beperkt onderzoek in Nederland, waarin vrouwen werd gevraagd naar hun wensen in verband met trisomiescreening indien NIPT als vervolgscreening zou worden ingevoerd, geeft eerste aanwijzingen voor de verwachte vraag naar NIPT in deze populatie.[55] Het is echter nog onzeker of en in welke mate de vraag naar trisomiescreening en dus naar NIPT als vervolgscreening zal toenemen.[52-54]

In lijn hiermee onderstreept de commissie haar advies over de directe toegang tot invasieve tests voor vrouwen van 36 jaar en ouder. In de aanvraag wordt uitgegaan van de huidige situatie met directe toegang tot invasieve tests en daarom ook tot NIPT. Als in overeenstemming met het advies van de commissie de groep vrouwen van 36 jaar en ouder vanaf nu primair wordt gescreend met de combinatietest, dan is de vraag naar NIPT (ten opzichte van de vergunningaanvraag op basis van de huidige situatie) meer dan de helft lager.

Coördinatie van NIPT in prenatale screening

Het RIVM-CvB is de landelijke coördinator van bevolkingsonderzoek door de overheid en beschrijft in een uitvoeringstoets van het bevolkingsonderzoek naar darmkanker een aantal deelaspecten van de kwaliteit van georganiseerde screening met algemene geldigheid: richtlijnen en protocollen, kwaliteitsborging, opleiding en deskundigheidsbevordering, monitoring en evaluatie.[61] Het geheel moet worden omvat met adequate informatieprocedures.

De techniek van NIPT is volgens de commissie voldoende ontwikkeld voor een proefimplementatie in de praktijk van de trisomiescreening van zwangeren

met verhoogd risico na een combinatietest. Er zijn echter nog wel enige belangrijke uitdagingen. De commissie beschreef al dat er zowel technische als medische redenen zijn (in het bijzonder een hoog lichaamsgewicht), waardoor NIPT soms niet lukt. Daarbij komen vrouwen die zwanger zijn van een meerling niet in aanmerking voor NIPT. In een implementatiestudie moet de aanvrager de kwaliteit van NIPT optimaliseren. Hij moet de technische faalfactoren identificeren en zoveel mogelijk elimineren. Hij moet proberen NIPT als vervolgscreening voor zo veel mogelijk vrouwen met verhoogd risico beschikbaar te maken. De protocollen moeten daarvoor zo nodig worden aangepast.

De commissie vindt kortom dat de organisatie en kwaliteitscontrole van de prenatale screening goed geborgd moeten zijn. Het RIVM-CvB vervult hierbij een coördinerende rol en om alle landelijke afspraken en kwaliteitseisen vast te stellen, heeft het RIVM-CvB het Centraal Orgaan Prenatale Screening opgericht. In dit orgaan zijn alle betrokken partijen vertegenwoordigd: de beroepsgroepen (verloskundigen, gynaecologen, huisartsen, echoscopisten, klinisch (moleculair) genetici en klinisch chemici), de regionale centra voor prenatale screening, de patiëntenverenigingen, de zorgverzekeraars en de Inspectie voor de Gezondheidszorg. De aanvrager heeft – in het bijzonder over NIPT – afspraken gemaakt met het RIVM-CvB en deze afspraken zijn vastgelegd. De commissie ziet geen aanleiding om dit verder in detail te bespreken, omdat het RIVM-CvB hiervoor de verantwoordelijkheid draagt.

Referentielaboratorium voor NIPT

Voor de combinatietest bewaakt het referentielaboratorium van het RIVM de kwaliteit van de laboratoriumtechnieken. Het RIVM heeft nu niet de expertise om een referentiefunctie te vervullen voor NIPT. De commissie concludeert daarom dat voor NIPT een dergelijke referentiefunctie nog moet worden ontwikkeld en ingesteld. Het lijkt vanwege de continuïteit voor de hand te liggen om ook deze referentiefunctie uiteindelijk bij het referentielaboratorium van het RIVM onder te brengen.

Bedenktijd

De combinatietest kan tot 14 weken plaatsvinden en het duurt een paar dagen voor de uitslag er is. Als die positief is en NIPT wordt gedaan, dan duurt het maximaal drie weken voordat de uitslag daarvan beschikbaar is. Als NIPT dan positief is en er ook nog een invasieve test moet worden gedaan dan duurt dit ook nog maximaal drie weken. Daarbij kan NIPT ook nog eens mislukken en

opnieuw moeten worden gedaan. Dan zou er in theorie relatief weinig bedenktijd over kunnen blijven, want de uiterste termijn voor een zwangerschapsafbreking is 24 weken.

Een dergelijk *worst case scenario* is zeldzaam en kan (mogelijk nagenoeg) voorkomen worden met een goede organisatie, bijvoorbeeld met spoedprocedures als de situatie daarom vraagt. In overleg met RIVM-CvB moet de aanvrager de screening zo organiseren, dat de bedenktijd in elke fase van de screening voor alle vrouwen in elke situatie wordt bewaakt.

2.2.2 *De schriftelijke informatie en de counseling*

De informatie moet onder meer betrekking hebben op het doel, de aard en de duur van het onderzoek en moet zo worden verstrekt dat redelijkerwijs zeker is dat de betrokkene deze heeft begrepen.

De aanvrager heeft de informatie opgedeeld in twee fases: (1) globale informatie voor de zwangere die prenatale screening overweegt en (2) meer specifieke informatie voor de zwangere vrouwen met een verhoogd risico na de combinatietest.

De schriftelijke informatie in twee fases

Een vrouw die screening op trisomie overweegt, moet weten wat haar opties zijn en wat de gevolgen daarvan kunnen zijn. Zij moet dus al voorafgaand aan de combinatietest weten dat NIPT mogelijk is, als er onverhoopt sprake is van een verhoogd risico na de combinatietest. Bovendien moet zij voldoende bedenktijd krijgen en die kan in het geding komen als zij pas met deze opties wordt geconfronteerd na een gebleken verhoogd risico. De aanvrager informeert de zwangere daarom vooraf (globaal) over de voor- en nadelen van prenatale screening en de verschillende tests. Als na de combinatietest sprake blijkt van een verhoogd risico (groter dan 1 op 200), wordt meer detailinformatie over het verdere verloop, de mogelijke keuzes (waaronder NIPT) en het wetenschappelijk onderzoek gegeven.

NIPT is als test voor trisomie 21 wat beter werkzaam, dan voor de zeldzamere trisomie 13 en trisomie 18. Na een nekplooimeting van 3,5 mm of meer wordt de zwangere geadviseerd direct aanvullend onderzoek te laten doen en dus geen NIPT. Daarbij wordt, als de aanbeveling van de commissie wordt overgenomen, vrouwen van 36 jaar en ouder alleen nog de combinatietest als eerste screeningstest aangeboden en niet meer direct een invasieve test. Hierover mogen geen misverstanden ontstaan. De commissie vindt dan ook dat de vereiste

aanpassingen in de informatie klaar moeten zijn, voordat de implementatie van NIPT als vervolgscreening wordt gestart. De aanvrager zal dit afstemmen met het RIVM-CvB, die de eindverantwoordelijkheid draagt voor de informatievoorzieningen en de aanpassingen in samenspraak met het Centraal Orgaan zal coördineren.

Counseling in twee fases

Ook de counseling vindt plaats in twee fases. Bij het eerste contact dat een vrouw heeft over haar zwangerschap met een verloskundige, huisarts of gynaecoloog moet al worden gesproken over de mogelijkheid van prenatale screening en welke voor- en nadelen hieraan verbonden kunnen zijn. Het ligt voor de hand dat zwangere vrouwen vragen hebben over NIPT, waarop nu nog maar ten dele kan worden geanticipeerd. Met de beroepsgroepen moet goed worden afgesproken hoe (onverwachte) vragen worden afgehandeld. Het is van belang misverstanden te voorkomen.

De commissie vindt dat dezelfde zaken aan bod moeten komen die zij ook al beschreef bij de schriftelijke informatie. Daarnaast moeten in het eerste gesprek ook de specifieke nadelen aan bod komen. Zij denkt bijvoorbeeld aan aandacht voor een vrouw met een hoog lichaamsgewicht en kans op falen van NIPT en vrouwen die zwanger zijn van een meerling. Zij kunnen dan overwegen wat dit voor hen betekent.

In de aanvraag is beschreven dat (in ieder geval de eerste twee jaar) de counseling over NIPT na een positieve combinatietest, zal worden uitgevoerd door de centra voor prenatale diagnostiek. De aanvrager wil die tijd gebruiken om de counseling te protocolleren. Daarna wil hij evalueren of de counseling over NIPT ook buiten de centra kan plaatsvinden. Een nadeel van deze counseling buiten de prenatale centra zou kunnen zijn, dat een zwangere met een positieve NIPT daarna alsnog eerst verwezen moet worden voor counseling over een invasieve test. Dat nadeel is misschien minder groot dan het lijkt, omdat (1) dit relatief zeldzaam zal zijn en (2) de zwangere toch bedenktijd moet krijgen voor verdere diagnostiek met een invasieve test. Ondertussen wordt er gewerkt aan de training van verloskundigen voor de nieuwe informatie over NIPT als vervolgscreening.

De commissie is het eens met de aanvrager dat de counseling over NIPT als vervolgscreening voorlopig het beste kan worden geborgd in de centra voor prenatale diagnostiek.

2.2.3 Klachtenvoorziening

Er is voorzien in een duidelijke klachtenvoorziening binnen de prenatale screening en die wordt vermeld in de schriftelijke informatie. Eventuele klachten over NIPT worden in die procedures meegenomen. De klachtenvoorziening voldoet volgens de commissie aan de vereisten van de wet.

2.2.4 Toestemming voor wetenschappelijk onderzoek

Het moet voor de vrouw duidelijk zijn welke handelingen onder de reguliere trisomiescreening vallen en welke onderdeel zijn van wetenschappelijk onderzoek. Voor deelname aan wetenschappelijk onderzoek is schriftelijke toestemming een vereiste en weloverwogen toestemming vraagt om goede informatie en voldoende bedenktijd. De noodzaak van schriftelijke toestemming geldt in ieder geval als de vrouw kiest voor vervolgonderzoek met NIPT. Voor het vragenlijstgedeelte van het onderzoek vindt de commissie schriftelijke toestemming niet noodzakelijk. Wel moet de vrouw weten, hoe en wanneer zij toestemming geeft voor deelname aan het vragenlijstonderzoek.

Omdat de implementatiestudie (deels nog) wetenschappelijk onderzoek betreft sluit de aanvrager vrouwen jonger dan 18 jaar uit van vervolgscreening met NIPT. De commissie vindt dit terecht en voegt daaraan toe, dat ook wilsonbekwame vrouwen en vrouwen die de Nederlandse taal onvoldoende machtig zijn om die reden nog geen NIPT kunnen krijgen.

Het toestemmingsformulier geeft een goede weergave van de verstrekte informatie en wat er van de deelneemster verwacht wordt wat betreft haar deelname aan het onderzoek. De commissie vindt de toestemmingsprocedure voldoende in overeenstemming met de bedoeling van de WBO.

2.2.5 Conclusie

De commissie meent dat de kwaliteitsborging van de prenatale screening door het RIVM-CvB in samenwerking met het Centraal Orgaan in overeenstemming is met de bedoeling van de WBO. Zij vindt wel dat er een referentielaboratorium moet komen voor NIPT. Het RIVM vervult die referentiefunctie al voor de combinatietest. Om dit ook voor NIPT te doen, zou het laboratorium eerst specifieke expertise moeten verkrijgen.

De commissie vindt de fasering van de schriftelijke informatie en de mondelinge counseling in twee fases, voorafgaand aan de combinatietest globaal en

daarna bij verhoogd risico meer specifiek, in overeenstemming met de WBO. Zij vindt het ook in overeenstemming met de WBO dat counseling over vervolgscreening met NIPT bij een verhoogd risico in ieder geval in de implementatiefase door de centra voor prenatale diagnostiek wordt verzorgd. Zij geeft enkele aanwijzingen voor aanpassingen aan de informatie in de folders over prenatale screening. Zij is ervan overtuigd dat het RIVM-CvB deze aanpassingen tijdig zal maken, voordat NIPT als vervolgscreening wordt geïmplementeerd.

In overeenstemming met de WBO is voorzien in een klachtenvoorziening binnen de prenatale screening, waarin klachten gerelateerd aan vervolgscreening met NIPT kunnen worden opgenomen.

De implementatiestudie heeft een wetenschappelijk karakter, maar de commissie vindt het niet nodig dat de zwangere schriftelijk toestemming geeft voor onderzoek met vragenlijsten. Dus ook vrouwen die uiteindelijk niet willen deelnemen aan de prenatale screening of geen toestemming willen geven voor NIPT, kunnen wel deelnemen aan het onderzoek door enkele vragenlijsten in te vullen. De zwangere met een verhoogd risico die NIPT wil laten doen, moet daar wel schriftelijk toestemming voor geven.

2.3 Bijzondere omstandigheden

Voor bevolkingsonderzoek naar ernstige ziekten waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is, wordt vergunning slechts verleend als ‘bijzondere omstandigheden’ daartoe aanleiding geven (artikel 7, derde lid, WBO). Dat geldt volgens de commissie ook voor substantiële aanpassingen in de vergunning en de uitvoering daarvan en dus ook voor NIPT als vervolgscreening. Volgens de commissie zijn er voldoende bijzondere omstandigheden die de proefimplementatie van NIPT als vervolgscreening rechtvaardigen.

Met NIPT als vervolgscreening neemt het risico op een miskraam door een invasieve test sterk af. Prenatale screening op trisomie wordt met NIPT dus veiliger. Nu laat 35 procent van de vrouwen met een positieve combinatietest daarna geen invasieve test doen.[50] Het ligt voor de hand dat de kans op een miskraam hierbij een rol speelt.[51] Trisomiescreening met de optie van NIPT als vervolgscreening zou voor meer zwangeren acceptabel kunnen zijn dan trisomiescreening zonder deze optie. Dan zouden meer vrouwen meer voor hen zinvolle reproductieve handelingsopties verkrijgen en daar is het immers om te doen.[14]

Met NIPT als vervolgscreening neemt de frequentie van invasieve tests sterk af, zelfs als het aantal zwangeren dat trisomiescreening wenst flink toeneemt. Op korte termijn betekent dit dat de instellingen die deze ingrepen doen inkomsten zullen missen. Op langere termijn kan men door gebrek aan ervaring de vaardig-

heid verliezen om invasieve tests voldoende betrouwbaar uit te voeren. Het is belangrijk om al voordat die expertise relevant afneemt, na te denken over het ondervangen van dit probleem. Het RIVM-CvB kan hier samen met het Centraal Orgaan een centrale rol in vervullen.

Tot slot wil de commissie benadrukken dat de maatschappelijke acceptatie van mensen met downsyndroom (trisomie 21) niet mag afnemen door veranderingen in prenatale screening.[14] Het is belangrijk dat hiermee rekening wordt gehouden bij elke substantiële verandering in de trisomiescreening en hoe deze wordt aangeboden, uitgevoerd en geëvalueerd. Ten dele kan daarmee rekening worden gehouden door de inhoud van de informatie en counseling en de wijze waarop die worden verstrekt hierop aan te passen. Dit moet de aanvrager daarom afstemmen met het RIVM-CvB. De commissie vindt echter wel dat de verantwoordelijkheid voor het bewaken van de acceptatie van mensen met downsyndroom niet geheel bij de aanvrager en het RIVM-CvB kan worden gelegd. Zij bereiken immers met hun informatie vrijwel alleen zwangere vrouwen (en hun partners), terwijl dergelijke acceptatie een onderwerp is voor de hele maatschappij.

2.4 Belang voor de volksgezondheid

Vergunning van wetenschappelijk (bevolkings)onderzoek kan geweigerd worden als het belang van de volksgezondheid een dergelijk bevolkingsonderzoek niet vordert. Daarvan is naar het oordeel van de commissie geen sprake. Het project is gericht op een serieus probleem en onderzoek naar alternatieve prenatale screeningstests blijft van belang, ook als er een redelijk werkend programma is.

De commissie merkt op dat prenatale screening aan het veranderen is en dat NIPT slechts één van de ontwikkelingen daarin is. Welke gevolgen dat zal hebben en of die allemaal van belang zijn voor de volksgezondheid is niet vooraf te voorspellen.

Een toenemende interesse in prenatale screening zou wel gevolgen hebben voor de capaciteit: meer en mogelijk andere behoefte aan informatie en counseling, meer combinatietesten, meer NIPT en minder invasieve tests.

Hoofdstuk **3**

Conclusie

In dit advies heeft de commissie in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek een vergunningaanvraag beoordeeld van het VU Medisch Centrum te Amsterdam. De commissie stelt vast dat de aanvraag voor prenatale screening een bevolkingsonderzoek betreft in de zin van de wet. Daarnaast is de aanvraag opgezet als een wetenschappelijk onderzoek.

De commissie is positief over de wetenschappelijke deugdelijkheid en de nut-risicoverhouding: met NIPT als vervolgscreening zal het aantal invasieve tests afnemen en dus ook het risico op complicaties, waarbij het risico op iatrogene miskramen het meest belangrijk is. De commissie vindt dat leeftijd alleen onvoldoende reden biedt om direct een invasieve test te laten doen. Integendeel, ook de groep vrouwen van 36 jaar en ouder heeft er voordeel van om eerst een combinatietest te laten doen, waar leeftijd een belangrijk onderdeel van is. Als de minister dit advies overneemt, heeft deze aanpassing uiteraard consequenties voor de informatiematerialen en de counseling.

De commissie wijst in verband met proefimplementatie van NIPT als vervolgscreening ook op het belang van het registreren van mislukte tests en de (mogelijke) redenen daarvoor.

De WBO vereist geen doelmatigheidsonderzoek en een dergelijk onderzoek gaat verder dan NIPT alleen, maar de commissie vindt dit wel belangrijk. Zij beveelt daarom aan, dat de aanvrager gegevens verzamelt voor een dergelijke studie. Het is niet eenvoudig om deze gegevens betrouwbaar te verzamelen, maar dat kan nu nog wel. Als NIPT als tweede stap in de screening volledig is geïm-

plementeerd, is het vrijwel onmogelijk om dergelijke gegevens nog te verzamelen.

In verband met de kwaliteit van de screening wijst de commissie op het belang van een referentiefunctie voor NIPT. Het laboratorium van het RIVM vervult die referentiefunctie voor de combinatietest. Het ligt voor de hand om ook voor de referentiefunctie van NIPT naar dit laboratorium te kijken, maar vooralsnog mist het RIVM de noodzakelijke specifieke expertise op dit terrein.

Vrouwen moeten al bij het eerste gesprek over hun zwangerschap met hun zorgverlener, wanneer prenatale screening aan de orde komt, (globaal) geïnformeerd worden over de mogelijkheden. Tot die mogelijkheden behoort dan ook NIPT. De folder voor prenatale screening moet voor de implementatie nog wel worden aangepast. Daarnaast moet duidelijk zijn dat NIPT als vervolgscreening in de implementatiefase alleen mogelijk is als de vrouw schriftelijk toestemming geeft voor dit onderzoek. Omdat de behoeftes rond trisomiescreening door NIPT kunnen veranderen en het onmogelijk lijkt om hierop volledig te anticiperen in de schriftelijke informatie, vindt de commissie het van groot belang dat ook de counselors al vooraf goed zijn voorbereid op deze verandering. Het RIVM-CvB (in samenspraak met het Centraal Orgaan) heeft hiervoor de verantwoordelijkheid en moet hier dus op toezien.

Na een positieve combinatietest moet de zwangere specifiek worden voorgelicht over NIPT en/of over het belang van directe doorverwijzing voor aanvullend onderzoek bij een positieve nekplooimeting of een meerlingzwangerschap. Omdat ook hierbij onmogelijk vooraf alle scenario's kunnen worden bedacht, vindt de commissie het verstandig om deze voorlichting, in ieder geval gedurende de eerste jaren van implementatie, in gespecialiseerde centra te doen.

Aangezien zwangere vrouwen (en hun partner) toch al bij het eerste contact worden geïnformeerd, beveelt de commissie aan om dan ook gegevens te verzamelen over de achtergronden van zinvolle reproductieve handelingsopties (ook in verband met de kosteneffectiviteitsstudie).

De aanvraag is ingediend als een onderzoek, maar schriftelijke toestemming is niet nodig voor prenatale screening als geheel en voor vragenlijstonderzoek. Schriftelijke toestemming komt pas aan de orde als een zwangere met verhoogd risico (een positieve combinatietest) NIPT wenst, omdat dit in deze fase nog onderdeel is van wetenschappelijk implementatieonderzoek. De toestemmingsprocedure van de aanvrager is in overeenstemming met de WBO.

De commissie adviseert de minister om de vergunning te verlenen. Zij stelt voor de vergunning te verlenen voor twee jaar, voldoende om de eerste noodzakelijke gegevens over de implementatie van NIPT te verzamelen en te evalueren. Daarna

moet worden geëvalueerd hoe NIPT geïmplementeerd moet worden in prenatale screening en onder welke voorwaarden. De commissie beveelt aan om nu al te anticiperen op de verschuivingen die zullen optreden in de capaciteit en de vereiste expertise in de verschillende centra waar invasieve tests worden gedaan.

Tot slot vroeg de minister de commissie advies over de leeftijdsgrens voor vrouwen van 36 jaar en ouder. Volgens de commissie is er geen aanleiding voor een leeftijdsgrens – integendeel. Voor alle vrouwen, ongeacht de leeftijd, zou de combinatietest de primaire screeningstest moeten zijn. Als de minister dit advies overneemt, zou de huidige vergunning voor prenatale screening daarop moeten worden aangepast. Ook de informatievoorzieningen over de leeftijdsgrens zal moeten worden aangepast, voordat de implementatie van NIPT start.

Literatuur

1 Coppus AM, Evenhuis HM, Verberne GJ, Visser FE, Oostra BA, Eikelenboom P e.a. Survival in elderly persons with Down syndrome. J Am Geriatr Soc 2008; 56(12): 2311-2316.

2 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: prenatale screening op trisomie 13 en 18. Den Haag: Gezondheidsraad; 2010: 2010/01WBO. Internet: www.gr.nl.

3 Alfirevic Z, Mujezinovic F, Sundberg K. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis (Review). Cochrane Database Syst Rev 2003: (3): CD003252.

4 Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Norgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. Lancet 1986; 1(8493): 1287-1293.

5 Tabor A, Alfirevic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. Fetal Diagn Ther 2010; 27(1): 1-7.

6 Eddleman KA, Malone FD, Sullivan L, Dukes K, Berkowitz RL, Kharbutli Y e.a. Pregnancy loss rates after midtrimester amniocentesis. Obstet Gynecol 2006; 108(5): 1067-1072.

7 Gezondheidsraad. Prenatale screening: Downsyndroom, neuralebuisdefecten, routine-echoscopie. Den Haag: Gezondheidsraad; 2001: 2001/11. Internet: www.gr.nl.

8 Page-Christiaens GC, Bossers B, van der Schoot CE, de Haas M. Use of bi-allelic insertion/deletion polymorphisms as a positive control for fetal genotyping in maternal blood: first clinical experience. Ann N Y Acad Sci 2006; 1075: 123-129.

9 Schoot CE van der, Hahn S, Chitty LS. Non-invasive prenatal diagnosis and determination of fetal Rh status. Semin Fetal Neonatal Med 2008; 13(2): 63-68.

10 Wright CF, Burton H. The use of cell-free fetal nucleic acids in maternal blood for non-invasive prenatal diagnosis. Hum Reprod Update 2009; 15(1): 139-151.

11 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: de reikwijdte (7),de begrippen ‘aanbod’ en ‘medische indicatie’. Den Haag: Gezondheidsraad; 2007: 2007/02WBO. Internet: www.gr.nl.
12 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: knelpunten in de toepassing – voorstellen ter verbetering. Den Haag: Gezondheidsraad; 2009: 2009/04WBO. Internet: www.gr.nl.
13 Gezondheidsraad. Behandelbaarheid - het begrip '(niet-)behandelbaar' in de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) en de Wet op de medische keuringen (WMK). Den Haag: Gezondheidsraad; 2006: 2006/02. Internet: www.gr.nl.
14 Gezondheidsraad. NIPT: dynamiek en ethiek van prenatale screening. Den Haag: Gezondheidsraad; 2013: publicatienr. 2013/34. Internet: www.gr.nl.
15 Gezondheidsraad. Prenatale screening (2) - Downsyndroom, neuralebuisdefecten. Den Haag: Gezondheidsraad; 2004: 2004/06. Internet: www.gr.nl.
16 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: aanzet tot een landelijk programma voor prenatale screening,downsyndroom en neuralebuisdefecten. Den Haag: Gezondheidsraad; 2006: 2006/03WBO. Internet: www.gr.nl.
17 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: prenatale screening op downsyndroom en neuralebuisdefecten. Den Haag: Gezondheidsraad; 2007: 2007/05WBO. Internet: www.gr.nl.
18 Gezondheidsraad. Screening: tussen hoop en hype. Den Haag: Gezondheidsraad; 2008: 2008/05. Internet: www.gr.nl.
19 Wortelboer EJ, Koster MP, Stoutenbeek P, Elvers LH, Loeber JG, Visser GH e.a. First-trimester Down syndrome screening performance in the Dutch population; how to achieve further improvement? Prenat Diagn 2009; 29(6): 588-592.
20 Poerrie N, Schielen PC, Koster MPH. Audit of self-reporting of pregnancy outcome: influence of detection rate of first trimester Down syndrome screening. Prenat Screening Persp 2011; 16(1): 20-1.
21 Engels MA, Heijboer AC, Blankenstein MA, van Vugt JM. Performance of first-trimester combined test for Down syndrome in different maternal age groups: reason for adjustments in screening policy? Prenat Diagn 2011; 31(13): 1241-1245.
22 Bilardo CM, Timmerman E, Pajkrt E, van Maarle M. Increased nuchal translucency in euploid fetuses--what should we be telling the parents? Prenat Diagn 2010; 30(2): 93-102.
23 Chen EZ, Chiu RW, Sun H, Akolekar R, Chan KC, Leung TY e.a. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal trisomy 18 and trisomy 13 by maternal plasma DNA sequencing. PLoS One 2011; 6(7): e21791.
24 Mersy E, Smits LJ, van Winden LA, de Die-Smulders CE, Paulussen AD, Macville MV e.a. Noninvasive detection of fetal trisomy 21: systematic review and report of quality and outcomes of diagnostic accuracy studies performed between 1997 and 2012. Hum Reprod Update 2013; 19(4): 318-329.
25 Ashoor G, Syngelaki A, Wagner M, Birdir C, Nicolaides KH. Chromosome-selective sequencing of maternal plasma cell-free DNA for first-trimester detection of trisomy 21 and trisomy 18. Am J Obstet Gynecol 2012; 206(4): 322-325.
26 Bianchi DW, Platt LD, Goldberg JD, Abuhamad AZ, Sehnert AJ, Rava RP. Genome-wide fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing. Obstet Gynecol 2012; 119(5): 890-901.

27 Chiu RW, Akolekar R, Zheng YW, Leung TY, Sun H, Chan KC e.a. Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study. BMJ 2011; 342: c7401.

28 Dan S, Wang W, Ren J, Li Y, Hu H, Xu Z e.a. Clinical application of massively parallel sequencing-based prenatal noninvasive fetal trisomy test for trisomies 21 and 18 in 11,105 pregnancies with mixed risk factors. Prenat Diagn 2012; 32(13): 1225-1232.

29 Ehrich M, Deciu C, Zwiefelhofer T, Tynan JA, Cagasan L, Tim R e.a. Noninvasive detection of fetal trisomy 21 by sequencing of DNA in maternal blood: a study in a clinical setting. Am J Obstet Gynecol 2011; 204(3): 205-211.

30 Jiang F, Ren J, Chen F, Zhou Y, Xie J, Dan S e.a. Noninvasive Fetal Trisomy (NIFTY) test: an advanced noninvasive prenatal diagnosis methodology for fetal autosomal and sex chromosomal aneuploidies. BMC Med Genomics 2012; 5: 57.

31 Lau TK, Chen F, Pan X, Pooh RK, Jiang F, Li Y e.a. Noninvasive prenatal diagnosis of common fetal chromosomal aneuploidies by maternal plasma DNA sequencing. J Matern Fetal Neonatal Med 2012; 25(8): 1370-1374.

32 Nicolaides KH, Syngelaki A, Ashoor G, Birdir C, Touzet G. Noninvasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened first-trimester population. Am J Obstet Gynecol 2012; 207(5): 374-376.

33 Norton ME, Brar H, Weiss J, Karimi A, Laurent LC, Caughey AB e.a. Non-Invasive Chromosomal Evaluation (NICE) Study: results of a multicenter prospective cohort study for detection of fetal trisomy 21 and trisomy 18. Am J Obstet Gynecol 2012; 207(2): 137-138.

34 Sehnert AJ, Rhees B, Comstock D, de FE, Heilek G, Burke J e.a. Optimal detection of fetal chromosomal abnormalities by massively parallel DNA sequencing of cell-free fetal DNA from maternal blood. Clin Chem 2011; 57(7): 1042-1049.

35 Sparks AB, Wang ET, Struble CA, Barrett W, Stokowski R, McBride C e.a. Selective analysis of cell-free DNA in maternal blood for evaluation of fetal trisomy. Prenat Diagn 2012; 32(1): 3-9.

36 Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM, Ehrich M e.a. DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study. Genet Med 2011; 13(11): 913-920.

37 Palomaki GE, Deciu C, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM e.a. DNA sequencing of maternal plasma reliably identifies trisomy 18 and trisomy 13 as well as Down syndrome: an international collaborative study. Genet Med 2012; 14(3): 296-305.

38 Futch T, Spinosa J, Bhatt S, de FE, Rava RP, Sehnert AJ. Initial clinical laboratory experience in noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy from maternal plasma DNA samples. Prenat Diagn 2013; 33(6): 569-574.

39 Poon LC, Musci T, Song K, Syngelaki A, Nicolaides KH. Maternal plasma cell-free fetal and maternal DNA at 11-13 weeks' gestation: relation to fetal and maternal characteristics and pregnancy outcomes. Fetal Diagn Ther 2013; 33(4): 215-223.

40 Ashoor G, Syngelaki A, Poon LC, Rezende JC, Nicolaides KH. Fetal fraction in maternal plasma cell-free DNA at 11-13 weeks' gestation: relation to maternal and fetal characteristics. Ultrasound Obstet Gynecol 2013; 41(1): 26-32.

41 Qu JZ, Leung TY, Jiang P, Liao GJ, Cheng YK, Sun H e.a. Noninvasive prenatal determination of twin zygosity by maternal plasma DNA analysis. Clin Chem 2013; 59(2): 427-435.

42 Hahnemann JM, Vejerslev LO. Accuracy of cytogenetic findings on chorionic villus sampling (CVS)--diagnostic consequences of CVS mosaicism and non-mosaic discrepancy in centres contributing to EUCROMIC 1986-1992. Prenat Diagn 1997; 17(9): 801-820.

43 Stoll K, Lutgendorf M, Knutzen D, Nielsen PE. Questioning the costs and benefits of non-invasive prenatal testing. J Matern Fetal Neonatal Med 2013; Epub ahead of print, doi: 10.3109/14767058.2013.820699.

44 Song K, Musci TJ, Caughey AB. Clinical utility and cost of non-invasive prenatal testing with cfDNA analysis in high-risk women based on a US population. J Matern Fetal Neonatal Med 2013; 26(12): 1180-1185.

45 Ohno M, Caughey A. The role of noninvasive prenatal testing as a diagnostic versus a screening tool--a cost-effectiveness analysis. Prenat Diagn 2013; 33(7): 630-635.

46 Steyerberg EW, Pencina MJ, Van Calster B. Onderscheidend vermogen, reclassificatie en netto-nut: de voorspellende waarde van biomarkers. Ned Tijdschr Geneeskd 2012; 156(41): A5029.

47 Wright DR, Wittenberg E, Swan JS, Miksad RA, Prosser LA. Methods for measuring temporary health States for cost-utility analyses. Pharmacoeconomics 2009; 27(9): 713-723.

48 Scuffham PA, Whitty JA, Mitchell A, Viney R. The use of QALY weights for QALY calculations: a review of industry submissions requesting listing on the Australian Pharmaceutical Benefits Scheme 2002-4. Pharmacoeconomics 2008; 26(4): 297-310.

49 Lichtenbelt KD, Alizadeh BZ, Scheffer PG, Stoutenbeek P, Schielen PC, Page-Christiaens LC e.a. Trends in the utilization of invasive prenatal diagnosis in The Netherlands during 2000-2009. Prenat Diagn 2011; 31(8): 765-772.

50 Lichtenbelt KD, Schuring-Blom GH, van der Burg N, Page-Christiaens GC, Knoers NV, Schielen PC e.a. Factors determining uptake of invasive testing following first-trimester combined testing. Prenat Diagn 2013; 33(4): 328-333.

51 Hill M, Fisher J, Chitty LS, Morris S. Women’s and health professionals' preferences for prenatal tests for Down syndrome: a discrete choice experiment to contrast noninvasive prenatal diagnosis with current invasive tests. Genet Med 2012; 14(11): 905-913.

52 Taylor JB, Chock VY, Hudgins L. NIPT in a Clinical Setting: An analysis of Uptake in the First Months of Clinical Availability. J Genet Couns 2013; Epub ahead of print, doi: 10.1007/s10897-013-9609-z.

53 Chetty S, Garabedian MJ, Norton ME. Uptake of noninvasive prenatal testing (NIPT) in women following positive aneuploidy screening. Prenat Diagn 2013; 33(6): 542-546.

54 Vahanian SA, Baraa AM, Yeh C, Chavez MR, Kinzler WL, Vintzileos AM. Patient acceptance of non-invasive testing for fetal aneuploidy via cell-free fetal DNA. J Matern Fetal Neonatal Med 2014; 27(1): 106-109.

55 Verweij EJ, Oepkes D, de Boer MA. Changing attitudes towards termination of pregnancy for trisomy 21 with non-invasive prenatal trisomy testing: a population-based study in Dutch pregnant women. Prenat Diagn 2013; 33(4): 397-399.

56 Beemsterboer PM, de Koning HJ, Warmerdam PG, Boer R, Swart E, Dierks ML e.a. Prediction of the effects and costs of breast-cancer screening in Germany. Int J Cancer 1994; 58(5): 623-628.

57 Miles A, Cockburn J, Smith RA, Wardle J. A perspective from countries using organized screening programs. Cancer 2004; 101(5 Suppl): 1201-1213.

58 Bos AB, van Ballegooijen M, van Gessel-Dabekaussen AA, Habbema JD. Organised cervical cancer screening still leads to higher coverage than spontaneous screening in The Netherlands. Eur J Cancer 1998; 34(10): 1598-1601.

59 Lynge E, Clausen LB, Guignard R, Poll P. What happens when organization of cervical cancer screening is delayed or stopped? J Med Screen 2006; 13(1): 41-46.

60 World Health Organization.International agency for research on cancer. IARC Handbooks of cancer prevention. Volume 10.Cervix cancer screening. Lyon: IARC Press; 2005.

61 RIVM/Centrum voor bevolkingsonderzoek. Uitvoeringstoets bevolkingsonderzoek naar darmkanker: opsporing van darmkanker in praktijk gebracht. Bilthoven: 2011.

62 Besluit van 5 juni 1996 tot vaststelling van het tijdstip van inwerkingtreding van de Wet op het bevolkingsonderzoek alsmede van het Besluit bevolkingsonderzoek. Staatsblad 1996;(nr 335).

Bijlagen

Bijlage A

De adviesvraag

In verband met de WBO ontving de voorzitter van de Gezondheidsraad op 17 mei 2013 de onderstaande adviesaanvraag van de minister van VWS over een proefimplementatie van een niet-invasieve prenatale test (NIPT) voor de screening op foetaal trisomie 21, 13 en 18:

Op 28 maart 2013 heeft het landelijk NIPT consortium een vergunningaanvraag ingediend voor medisch wetenschappelijk onderzoek naar de implementatie van een niet-invasieve prenatale test (NIPT) voor de detectie van foetaal trisomie 21, 13 en 18 met behulp van Massively Parallel Sequencing van DNA in moederlijk plasma bij zwangeren met een relatief hoog risico. De aanvraag is bijgevoegd.

Omdat deze test de vlokkentest en vruchtwaterpunctie (gedeeltelijk) zou kunnen vervangen en daarmee onderdeel is van de prenatale screening op downsyndroom en zeer ernstige afwijkingen als trisomie 13 en 18 (het syndroom van resp. Patau en Edwards), ben ik van mening dat dit onderzoek vergunningplichtig is op grond van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO).

Ik leg u de aanvraag hierbij daarom voor ter toetsing aan de wettelijke criteria.

Ik ben mij ervan bewust dat de passage financiering van het onderzoek nog niet volledig is ingevuld. Gelet op de resultaten van onderzoeken die in het buitenland zijn gedaan bij zwangerschappen met een hoog risico, lijkt het erop dat de NIPT de invasieve diagnostiek grotendeels zou kunnen vervangen, ook qua vergoeding in het verzekeringspakket. Het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) wil,

gelet op de toepassing van de WBO, de wetenschappelijke duiding van NIPT voor hoogrisicogroepen door de Gezondheidsraad afwachten. Op basis van het advies van de Gezondheidsraad zal het CVZ de minister desgevraagd adviseren over eventuele opname in het basispakket dan wel voorwaardelijke toelating. Ik verzoek u derhalve om, ondanks het open punt van de financiering, te adviseren over deze aanvraag omdat uw advies de basis kan vormen voor financiering.

Hierbij wil ik twee aandachtspunten aan u voorleggen. Wat is gelet op de stand van de wetenschap voor de mogelijke toepassing van NIPT een "hoogrisicogroep"? Momenteel wordt een leeftijdsgrens van 36 jaar gehanteerd voor rechtstreekse toegang tot invasieve diagnostiek. Is gezien de ontwikkelingen en verfijning van de combinatietest, een onderscheid naar leeftijd nog wel te handhaven?

Ten tweede wil ik u vragen om mij te adviseren over de noodzakelijke stappen die moeten worden gezet om een uitspraak te doen over de bruikbaarheid van NIPT in het bevolkingsonderzoek voor de totale populatie. De meeste buitenlandse onderzoeken beperken zich tot de hoogrisicogroepen, terwijl de verwachting is dat veel meer zwangeren hiervan gebruik zullen willen maken als dit mogelijk is. Deze vraag voert te ver voor een advies op een vergunningaanvraag, maar naar ik begrijp bent u voornemens een signalement uit te brengen over de NIPT.

Gehoord uw beoordeling besluit ik over vergunningverlening.

Hoogachtend,
de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,
namens deze, de directeur Publieke Gezondheid,
(w.g.)
mw. dr. M.C.H. Donker

Bijlage **B**

De commissie

- prof. dr. J.J.M. van Delden, *voorzitter*
  hoogleraar medische ethiek, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- prof. dr. J. Gussekloo, *vicevoorzitter*
  hoogleraar huisartsgeneeskunde, Leids Universitair Medisch Centrum
- dr. E.A.M. Adang
  gezondheidseconoom, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen
- dr. M. Boere-Boonekamp
  arts Maatschappij en Gezondheid, Universiteit Twente, Enschede
- prof. dr. M.C. Cornel
  hoogleraar community genetics en public health genomics, VU medisch centrum Amsterdam
- dr. W.J. Dondorp
  ethicus, Maastricht Universitair Medisch Centrum
- prof. mr. J.C.J. Dute
  hoogleraar Gezondheidsrecht, Radboud Universiteit Nijmegen
- dr. C.H. van Gils
  epidemioloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- prof. dr. L.P. ten Kate
  emeritus hoogleraar klinische genetica, VU medisch centrum, Amsterdam
- pof. dr. I.M. van Langen
  hoogleraar klinische genetica, Universitair Medisch Centrum Groningen

- prof. dr. B.J.C. Middelkoop
  hoogleraar public health, Leids Universitair Medisch Centrum
- mr. dr. M.C. Ploem
  gezondheidsjurist, Academische Medisch Centrum, Amsterdam
- prof. dr. A.M. Stiggelbout
  hoogleraar medische besliskunde, Leids Universitair Medisch Centrum
- W.A. van Veen
  arts, Delft
- prof. dr. A.L.M. Verbeek
  hoogleraar klinische epidemiologie, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen
- prof. dr. G.J. van der Wilt
  hoogleraar Health Technology Assessment, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen
- mr. A. Rendering, *waarnemer*
  ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
- drs. M.S. Prins, *waarnemer*
  ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
- dr. S.J.W. Kunst, *secretaris*
  Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. L.G.M. van Rossum, *secretaris*
  Gezondheidsraad, Den Haag

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie. Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of gemelde belangen reden zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een adviseurschap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats

van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn.

Bijlage **C**

Wet op het bevolkingsonderzoek

De WBO trad op 1 juli 1996 in werking[62] en is bedoeld om mensen te beschermen tegen bevolkingsonderzoeken die een gevaar kunnen vormen voor de gezondheid. Bepaalde categorieën bevolkingsonderzoek zijn verboden zonder vergunning van de minister (artikel 3, eerste lid, WBO). De minister moet de Gezondheidsraad horen alvorens te beslissen over vergunningverlening (artikel 6 en artikel 9, derde lid). De voorzitter van de Gezondheidsraad heeft hiervoor een aparte commissie ingesteld: de Commissie Bevolkingsonderzoek in (bijlage B).

De WBO is alleen van toepassing op bevolkingsonderzoek, in de wet (artikel 1, onder c) gedefinieerd als:

Geneeskundig onderzoek van personen dat wordt verricht ter uitvoering van een aan de gehele bevolking of aan een categorie daarvan gedaan aanbod dat gericht is op het ten behoeve of mede ten behoeve van de te onderzoeken personen opsporen van ziekten van een bepaalde aard of van bepaalde risico-indicatoren.

De WBO heeft pas gevolgen als het gaat om vergunningplichtig bevolkingsonderzoek, in de wet (artikel 2, eerste lid, WBO) gedefinieerd als:

Bevolkingsonderzoek waarbij gebruik wordt gemaakt van ioniserende straling, bevolkingsonderzoek naar kanker en bevolkingsonderzoek naar ernstige ziekten of afwijkingen waarvoor geen behandeling mogelijk is.

Een vergunning wordt geweigerd (artikel 7, eerste en tweede lid, WBO) als:

- of het bevolkingsonderzoek naar wetenschappelijke maatstaven ondeugdelijk is
- of het bevolkingsonderzoek niet in overeenstemming is met wettelijke regels voor medisch handelen
- of het te verwachten nut van het bevolkingsonderzoek niet opweegt tegen de risico's voor de gezondheid van de te onderzoeken personen.

Bij bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is (artikel 3, derde lid, WBO), kan 'een vergunning worden geweigerd indien het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek niet vordert' (artikel 7, tweede lid).

Voor bevolkingsonderzoek naar ernstige ziekten waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is, geldt als extra wettelijke vereiste: vergunning wordt slechts verleend als bijzondere omstandigheden daartoe aanleiding geven (artikel 7, derde lid).

Bijlage D

Sensitiviteit, specificiteit, prevalentie en voorspellende waarde

De prevalentie van trisomie wil zeggen de frequentie van trisomie als deelverzameling van het totaal aantal zwangerschappen en geboortes. Voor trisomie 21 wordt in Nederland uitgegaan van 1 op 500 zwangerschappen.

De validiteit* van een test wordt bepaald door de twee testkenmerken sensitiviteit en specificiteit. De sensitiviteit is een maat die aangeeft hoe goed NIPT een bestaande trisomie kan vaststellen (terechtpositieve uitslag). Bij de specificiteit gaat het juist om de kans op een terechtnegatieve uitslag: er is geen trisomie en dat is ook de uitslag van de test.

De sensitiviteit en de specificiteit zijn belangrijk voor testmakers, maar voor de zwangere en haar partner zijn die testkenmerken niet zo informatief. Zij willen weten wat hun kans is om een kindje met trisomie te krijgen bij een positieve testuitslag en of zij inderdaad mogen concluderen dat ze geen kind met trisomie zullen krijgen als de testuitslag negatief is. Die kansen noemen we de positief en negatief voorspellende waarde (de PVW en de NVW).

De PVW en NVW zijn afhankelijk van de sensitiviteit en specificiteit, maar vooral ook van het vóórkomen van trisomie in de geteste populatie zwangeren (de prevalentie). Als een test een relatief hoge sensitiviteit heeft kan een zeldzame afwijking als trisomie nagenoeg worden uitgesloten als de testuitslag nega-

* Validiteit wil zeggen, meet de test wat hij beoogt te meten. Er wordt onderscheid gemaakt in analytische validiteit en klinische validiteit en dat betekent grofweg of de test meet wat hij technisch beoogt te meten versus wat hij in de praktijk behoort te meten.

tief is; de test heeft dan een hoge NVW. Voor een hoge PVW is het bij een relatief zeldzame aandoening vooral belang dat de specificiteit hoog is, want elke zwangere loopt het risico op een foutpositieve uitslag (1-specificiteit).

Gezondheidsraad

Adviezen

De taak van de Gezondheidsraad is ministers en parlement te adviseren over vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid. De meeste adviezen die de Gezondheidsraad jaarlijks uitbrengt worden geschreven op verzoek van een van de bewindslieden. Met enige regelmaat brengt de Gezondheidsraad ook ongevraagde adviezen uit, die een signalerende functie hebben. In sommige gevallen leidt een signalerend advies tot het verzoek van een minister om over dit onderwerp verder te adviseren.

Aandachtsgebieden



Optimale gezondheidszorg
Wat is het optimale resultaat van zorg (cure en care) gezien de risico's en kansen?



Preventie
Met welke vormen van preventie valt er een aanzienlijke gezondheidswinst te behalen?



Gezonde voeding
Welke voedingsmiddelen bevorderen een goede gezondheid en welke brengen bepaalde gezondheidsrisico's met zich mee?



Gezonde leefomgeving
Welke invloeden uit het milieu kunnen een positief of negatief effect hebben op de gezondheid?



Gezonde arbeidsomstandigheden
Hoe kunnen werknemers beschermd worden tegen arbeidsomstandigheden die hun gezondheid mogelijk schaden?



Innovatie en kennisinfrastructuur
Om kennis te kunnen oogsten op het gebied van de gezondheidszorg moet er eerst gezaaid worden.

www.gezondheidsraad.nl